FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N° 204

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Paul LAJOUANINE

Né à Paris, le 21 novembre 1910

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE du développement du cancer gastrique AU COURS DE L'ANÉMIE DE BIERMER

Président : M. Noel Fiessinger, *Professeur*

PARIS

Librairie Louis ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941 N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Paul LAJOUANINE

Né à Paris, le 21 novembre 1910

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE du développement du cancer gastrique AU COURS DE L'ANÉMIE DE BIERMER

Président : M. NOEL FIESSINGER, *Professeur*

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

LE DOYEN ..... M. BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI. FIESSINGER. LOEPER. RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO. GOSSET. GRÉGOIRE. LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. JEANNIN. LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthophédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD MULON. OLIVIER. SANNIÉ. VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER .	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD ...	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.
DELARUE ...	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)..	Physique.
DESOILLE ...	Médecine légale.
DIGONNET ..	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE.....	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO.....	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS ...	Anatomie patholique.
N...	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.

MM.	
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LÉVY..	Pharmacologie.
MARCHAL ...	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ..	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.

MM.	
	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ..	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.
PIEDELIÈVRE.	Médecine légale.
VAUDESCAL .	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE. BRULÉ. CATHALA CHABROL. CHEVALLIER DONZELOT. DUVOIR. GASTINEL LAROCHE (G.). MOREAU LIAN. SÉZARY.	Clinique médicale.
BASSET. BROCQ. CADENAT. GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES. FEY. LEVEUF. MOULONGUET. MOURE. QUÉNU.	Clinique chirurgicale.
ECALLE. METZGER. PORTES. VIGNES.	Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
N...	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE

A MON PERE

Directeur de l'Hôpital Laennec

A Monsieur le Professeur BAUDOUIN

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris

En témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Noel FIESSINGER

Professeur de Clinique Médicale
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine

Qui m'a fait le très grand honneur de me confier cette thèse, d'en diriger l'exécution, et d'en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici l'expression de ma vive reconnaissance pour son enseignement, et l'affectueuse sollicitude qu'il m'a toujours témoignée.

A Monsieur le Docteur L. TIXIER

Médecin des Enfants-Malades

Hommage de respectueuse reconnaissance pour la bienveillante sympathie qu'il m'a toujours témoignée.

A Monsieur le Docteur DUHEM

Electro-Radiologiste des Hôpitaux

Chef du Service de Physiothérapie de l'Hôtel-Dieu

En témoignage de très respectueuse et sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET
Médecin des Hôpitaux

A mes Conférenciers

A mes amis et collègues d'internat

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

STAGES

Monsieur le Professeur CARNOT
Monsieur le Professeur HARTMANN
Monsieur le Docteur HALBRON

EXTERNAT

Monsieur le Professeur PROUST
(*in memoriam*)
Monsieur le Docteur L. TIXIER
Monsieur le Professeur ABRAMI
Monsieur le Professeur agrégé SEZARY
Monsieur le Docteur H. BOURGEOIS

INTERNAT DE BREVANNES

Monsieur le Docteur Maurice RENAUD
Monsieur le Docteur Pierre BOURGEOIS

INTERNAT

Monsieur le Docteur LE MEE
Monsieur le Docteur P.-E. WEIL
Monsieur le Docteur BENDA
Monsieur le Docteur HUBER
Monsieur le Professeur BAUDOUIN
Monsieur le Professeur N. FIESSINGER
Monsieur le Docteur TIXIER

INTRODUCTION

La question complexe des rapports entre le cancer gastrique et l'anémie de Biermer offre, entre autres, un problème délicat à résoudre : c'est celui de savoir si une anémie pernicieuse peut être à la base d'un cancer de l'estomac.

Avant la découverte des effets de l'hépatothérapie, les cas de cancers gastriques, survenant au cours d'une maladie de Biermer semblaient rares, parce que la mort survenait trop rapidement pour qu'une néoplasie ait le temps de se développer. Il semble donc que l'organothérapie hépatique, allongeant la durée de la maladie, permette l'apparition de complications jusque-là ignorées, posant des problèmes pathogéniques d'un intérêt tout nouveau.

L'association d'anémie pernicieuse progressive et de cancer de l'estomac est fréquente. Mais nous laisserons de côté les cas où le cancer apparaît le premier, ceux où l'anémie succède à une gastrectomie pour cancer, ceux, enfin, où la coexistence des deux affections fut prouvée au premier examen. Nous retiendrons seulement les cas indiscutables, mais encore peu nombreux, où une anémie manifestement

à type pernicieux, a précédé un cancer de l'estomac dont la preuve, anatomique ou histologique, a été faite.

Ainsi, réduit aux observations qui relatent des anémies pernicieuses compensées par le traitement, et, au cours desquelles se manifeste un cancer gastrique, ce cadre comporte peu de cas authentiques, mais soulève le problème d'une étiologie commune, ou d'un rapport quelconque entre les deux affections.

HISTORIQUE

L'anémie pernicieuse a été décrite pour la première fois par Biermer, professeur à Zurich, entre 1868 et 1872, sous le nom d' « Anémia perniciosa progressiva ». Addison, en 1855, 12 ans avant, l'avait déjà dégagée comme entité nosologique, sans étiologie définie. Andral, en France, à la même époque, l'appelait « Anémie grave »; Lebert, en Allemagne, « Anémie essentielle ».

Très tôt, les cliniciens remarquèrent les caractères communs aux anémies graves et aux tumeurs gastriques malignes. Les travaux physiopathologiques et cliniques récents ne firent que confirmer cette opinion, en montrant le rôle primordial de l'estomac dans la régulation de l'hématopoièse.

Dès la fin du XVIIIe siècle, on avait noté l'existence, dans certaines anémies, d'atrophie gastrique. Flint, en 1860, Handfield Jones, la vérifièrent anatomiquement. Leurs travaux furent suivis par ceux de Fenwick, Ponfick, Nothnagel, Quincke. Hayem, en 1896, insistait sur les lésions de l'estomac dans l'anémie pernicieuse progressive. Plus récemment, Cahn et Von Mehring, Kinnicut, Martius, Grawitz, Einhorn, Faber et bien d'autres, attirèrent l'attention sur la

relation probable entre les altérations morphologiques et fonctionnelles de l'estomac, et les processus anémiques.

La pratique de l'étude du chimisme gastrique, rendue possible par les travaux d'Ewald et Wolf, Boas, Hayem, G. Lion et plus récemment son élève Français, montra que dans le cancer comme dans l'anémie, l'achlorydrie était de constatation courante.

Mais on s'attacha surtout à mettre au point le tableau de l'anémie au cours du cancer gastrique et du cancer à forme anémique. Rappelons, à ce sujet, les travaux de Bezançon et Labbé, d'Aubertin, les thèses de Blanc et Villebrun à Paris, de Veyrassat et de Regnault, à Lyon, et surtout, les travaux de Parmentier et Chabrol, et la thèse de Marcorelles (1910).

Ce n'est pas là le but de ce travail, qui envisage seulement les cas de cancers gastriques, survenant au cours d'une anémie biermérienne, améliorée par un traitement par le foie.

Une étape importante dans l'histoire de la maladie de Biermer est en effet celle de l'introduction de la thérapeutique par le foie (Whipple 1925, Minot et Murphy) et par les extraits gastriques (Castle 1928-1929, Sturgis et Isaac 1929).

De même que l'insulinothérapie dans le diabète, l'hépatothérapie a modifié du tout au tout l'évolution de la maladie, et, allongeant sa durée, il semble qu'elle ait permis à des complications jusque-là ignorées, de se faire jour.

Plus récemment, les progrès de la gastroscopie ont permis l'étude *in vivo*, de la muqueuse gastrique des anémiques, et ont fourni des renseignements essentiels sur l'aspect et l'évolution de la gastrite atrophique si particulière des biermériens (Schindler, Korbsch, Gutzeit, Henning, Bensaude, Rachet, F. Moutier).

Ainsi, la question de relations du cancer de l'estomac et de l'anémie pernicieuse est depuis fort longtemps à l'ordre du jour. Elle a donné lieu, récemment, à 4 thèses : celles de Fleys (1935), de Lehmann R. (1936), de Mlle Schneider (1938) et, plus près de nous, au travail de Mathé (1939), inspiré par Chiray.

Si la littérature étrangère s'est occupée, depuis une dizaine d'années, des cas de cancer gastrique survenant chez des biermériens guéris, en France, seule l'observation, datant déjà de 1935, de P.-E. Weil et J. Bernard, a trait à cette question. Cela tient à ce que les cas authentiques, où les symptômes de l'anémie pernicieuse avaient disparu, et à la suite desquels un cancer s'était développé sont encore relativement peu nombreux.

Certes, la coïncidence d'anémie pernicieuse avec un cancer de l'estomac a été décrite à plusieurs reprises (Brandes, Sonnenfeld), mais il semblait difficile, avant l'avènement de l'hépatothérapie, d'établir avec certitude l'ordre chronologique des deux maladies. Et cela, du fait de la rapidité d'évolution des deux affections. Dans la plupart des cas anciens,

comme le rapporte Saltzmann, c'était l'anémie pernicieuse qui imprimait son caractère à l'aspect clinique de la maladie, et le carcinome était une trouvaille d'autopsie. Malgré cela, le cancer de l'estomac était souvent considéré comme la maladie principale, primitive, aboutissant à une anémie à « type pernicieux » (Brandes, Rieux).

Cette relation de cause à effet, entre le cancer et l'anémie, si tant est qu'un cancer gastrique puisse être à l'origine d'une anémie à type biermérien, ne saurait être envisagée dans les cas que nous allons rapporter. En effet, dans la plupart d'entre eux, c'est par années qu'une anémie typique, hyperchrome, a précédé le cancer. On ne peut guère penser qu'un cancer, si latent et si minuscule qu'il ait pu être, ait déterminé l'anémie.

D'ailleurs, la plupart des hématologistes, Naegeli en tête, ont toujours combattu la conception qu'un cancer puisse être suivi d'une anémie pernicieuse. Hayem, consacrant plusieurs leçons cliniques à l'étude de ces anémies cancéreuses, leur accordait les caractères suivants : nombre de GR très variables; peu de réaction médullaire (hématies nucléées et myélocytes), et valeur globulaire en général inférieure à 1.

Nous ne retiendrons donc, des observations assez nombreuses parues ces dernières années, que les cas typiques où le cancer gastrique survient plusieurs années après l'apparition d'une anémie dont la nature biermérienne est incontestable. C'est dire qu'à côté

de tests hématologiques certains, la preuve, anatomique ou histologique, du cancer doit être exigée.

Ceci restreint singulièrement le nombre des cas authentiques. Terzani, en 1939, en faisait la critique et les dénombrait à 34. Il semble, d'ailleurs, que celui-là même qu'il rapporte soit contestable.

La coïncidence de cancer gastrique et d'anémie pernicieuse, a, croyons-nous, été notée pour la première fois par Hirschfeld en 1912.

Depuis, les observations se sont multipliées, surtout depuis 1930.

Pour plus de clarté, nous classerons les divers cas cités suivant les théories proposées par leurs auteurs.

1° Il n'y a aucun rapport entre le cancer et l'anémie;

2° L'anémie provoque le cancer;

3° Les deux maladies ont la même origine.

A) *Il n'y a pas de rapports entre les deux maladies*

Bien avant l'hépatothérapie, des cancers avaient été observés pendant des rémissions d'anémie de Biermer. E. Bloch décrit deux cas de cancer du pylore et ne voit là qu'une coïncidence. De même Hirschfeld, F. Weinberg, et, en 1917, Zadek ; Naegeli et Cabot nient tout rapport entre les deux maladies. Parmi les publications plus récentes, il faut signaler celles de Birger Strandell, qui, en 1931, observe 3 cas de cancers après anémie pernicieuse sur 117 malades ; Conner et Birkeland, sur 658 anémies pernicieuses suivies à la clinique Mayo, trouvèrent que dans 4 cas, soit

0,6 %, le carcinome se développa après sept ou huit ans de traitement.

Wilkinson rapporte, sur 370 malades examinés, une observation qui semble typique de cancer de l'estomac apparaissant cinq ans après une anémie pernicieuse. Il cite également les cas de Bloch, Borovanska-Felkova, Brandes, Israël, Lazarus, Lubarsch, Morawitz, Porges, Rink, Waterfield et Shackle, vérifiés à l'autopsie, et le cas de Garvey et Stern, vérifié par laparotomie.

Lubarsch et H. Borchardt, sur 121 malades suivis, ont trouvé 2 cancers.

Murphy, dans ses observations, analysa 440 cas d'anémie pernicieuse, et trouva 4 cancers gastriques : soit 0,9 %. Trois étaient des adéno-carcinomes, le quatrième un carcinome de la région pylorique.

Held et Goldbloom en 1937 observent un cas d'anémie où le cancer apparaît au bout de 8 ans. Ils ne concluent pas qu'il y ait un rapport de causalité.

Pour Sonnenfeld (1924) il y a seulement coïncidence.

Donc, pour tous ces auteurs, dont, d'ailleurs, beaucoup d'observations sont sujettes à caution, il n'y a, là, entre les deux affections, qu'une banale concomittance.

Rappelons qu'autrefois beaucoup de cliniciens ont vu dans un carcinome, découvert à l'autopsie d'une anémie pernicieuse, l'affection primitive (Brandes, Engel, Henrichsdorff, Hirschfeld, Melocchi, V. Norden).

L'anémie, d'hypochrome, devenant hyperchrome pour des raisons variables, Hayem, Naegeli s'élevaient déjà contre cette affirmation. Nous reviendrons sur cette opinion.

B) *L'anémie provoquerait le cancer*

Les observations qui défendent cette thèse sont plus rares et les auteurs recherchent surtout un facteur familial ou constitutionnel. Rappelons les cas de O. Schaumann et F. Saltzmann, où un cancer, vérifié à l'autopsie, fut constaté six ans après le début de l'anémie pernicieuse. Ceux de F. W. Bremer, O. Ridder, Z. Rausch, H. Frank. Brandes, dans 2 cas, sur 4 cancers rapportés dans sa statistique, voit dans l'anémie le facteur de développement du cancer.

C) *Origine commune des deux maladies*

Cette hypothèse a séduit beaucoup d'auteurs et la plupart des observations récentes tendent à conclure dans ce sens. Nous ne voulons pas entrer maintenant dans des discussions pathogéniques, et nous ne faisons que citer les plus importantes observations d'une bibliographie forcément incomplète.

C'est surtout Thiele, qui, dans la littérature récente, a attiré l'attention sur ces faits. Les théories de Konjetzny, sur la naissance du cancer à partir d'une gastrite étayaient son opinion. De très nombreux cas publiés ont voulu confirmer son idée.

P.-E. Weil et J. Bernard, en 1935, citent le cas d'un sujet mourant de cancer huit ans après une anémie pernicieuse.

Avant eux, en 1931, Plummer avait publié l'observation d'un malade qui, quinze ans après le début d'une maladie de Biermer typique, vit se développer un épithélioma gastrique et en mourut rapidement.

Washburn et Rozendaal, sur 906 cas d'anémie pernicieuse, ont trouvé 16 cas de cancer gastrique. Grier Miller en a observé 3 cas. H. Rambach, étudiant les protocoles d'autopsies faites à Leipzig, de 1926 à 1935, soit 11.849, ne trouve que 6 cas de cancer gastrique développés au cours d'une anémie à type biermérien.

B. Strandell et T. Jansonn observèrent 3.684 cas de cancers et 686 d'anémie pernicieuse. Ils trouvèrent 26 fois les deux affections développées chez le même sujet, mais 3 cas seulement semblent typiques.

De même, Mogensen, en 1936, étudiant les rapports entre l'anémie pernicieuse et le cancer chez 75 malades, ne semble avoir trouvé qu'un cas se rattachant à nos observations.

Plus récemment, les faits analogues semblent s'être multipliés.

Grill, en 1936, cite une observation typique que nous rapportons plus loin. De même, Silvermann, en 1936, Katsch, Teufl, Velde, qui, en 1937 publie 3 cas d'anémie pernicieuse suivie de cancer.

Jenner étudie 181 cas personnels et relève, avec le maximum de précautions pour le diagnostic, 8 cancers gastriques à développement secondaire.

Citons encore les observations de Jones, Benedict et Hampton, qui trouvèrent à la gastroscopie d'anémis graves, à type biermérien, des lésions antrales à

allure polypoïde et à transformation épithéliale contrôlée histologiquement.

De même, les cas de Henning, cités par Hurst, de Pashkis, de Westra.

Meythaler et Petrich, en 1938, rapportent une observation typique; ainsi que Goldhamer, la même année, Hellis avait déjà observé un cancer dix-sept ans après le début d'une anémie pernicieuse. Miller, Hurst, Veale, Alexander et Porges avaient publié des cas analogues.

D. von der Sande trouve deux fois un carcinome gastrique sur 76 anémies pernicieuses.

Plus récemment, Calabresi cite le cas d'un homme de 54 ans, soigné et amélioré par deux ans d'hépatothérapie et qui mourut deux ans après de cancer de l'estomac.

Enfin, nous rapportons plus loin l'observation de Terzani, publiée en 1939. Ce dernier cite le cas observé par Greppi et Deleonardi, où un examen radiologique négatif pratiqué 21 mois avant la constatation clinique du cancer ne laisse aucun doute sur la chronologie des faits.

Que faut-il conclure de cette énumération de cas ? Qu'ils sont plus ou moins valables, soit, parce que les caractères hématologiques ont été insuffisamment précisés, en particulier, l'existence de mégaloblastose; soit que le cancer ait suivi de trop près le début de l'anémie, soit enfin que le diagnostic de cancer n'ait pas été appuyé sur des certitudes anatomiques ou histologiques.

Terzani, en 1939, fixait à 34 le nombre des observations de cancer de l'estomac survenant après une anémie pernicieuse, soit au cours d'une rémission de celle-ci, et ce sont les cas antérieurs à l'hépatothérapie, soit après guérison effective par la méthode Minot et Murphy.

Ce chiffre, sans doute arbitraire, doit se rapprocher de la vérité, surtout si l'on demande des tests cliniques, hématologiques et radiologiques précis pour affirmer le diagnostic.

Nous exposerons d'abord nos observations personnelles et nous rapporterons quelques cas déjà publiés qui nous paraissent les plus caractéristiques.

Nous étudierons ensuite les éléments de diagnostic de l'association cancer, anémie de Biermer et nous insisterons, enfin, sur les différentes conceptions pathogéniques qu'elle peut soulever.

OBSERVATIONS

Obs. 1. — La première observation a déjà été l'objet d'une publication en 1927 (1), en raison de l'heureux effet obtenu par l'hépatothérapie. Nous en rapporterons les grandes lignes avant d'en donner l'épilogue.

Il s'agit d'une femme que nous avons vue pour la première fois en 1927, Mme P..., alors âgée de 58 ans. Elle présentait depuis 1923 des signes d'anémie grave, et, à l'examen, nous constations les signes habituels d'une anémie splénique. En effet, outre la pâleur subictérique des téguments, existaient une hépatomégalie lisse et régulière de 13 cm. et une rate palpable dont les diamètres respectifs étaient de 12 et de 9 cm. A cette date, le système nerveux était indemne et le tube digestif cliniquement et radiologiquement normal. Cependant, le tubage gastrique, après repas d'épreuve, montrait de l'anachlorydrie.

Quant à l'examen du sang, il était tel qu'on est habitué à le rencontrer dans des cas semblables :

---

(1) Fiessinger (N.) et Castéran (R.). Le traitement par l'ingestion de foie de veau cru dans l'anémie splénique. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris* (séance du 29 juillet 1927, tome LI, n° 27).

G.R. : 2.200.000 Hg : 35 %.

G.B. : 6.000 avec le pourcentage suivant :

Polyneutro	56
Grands mono	10
Moyens mono	18
Lympho	6
Myélo-neutro	6
Méta-myélo	4

Poïkylocitose et anisocytose nettes.

Lorsque, après 5 mois de traitement par le foie de veau, Fiessinger présenta avec Castéran R. l'observation de cette malade à la Société médicale des Hôpitaux, il insista sur les effets heureux de la thérapeutique, qui avait non seulement transformé l'état général, et amélioré la formule sanguine, mais encore fait peu à peu disparaître la splénomégalie.

Pendant 6 années, nous avons régulièrement suivi notre malade, dont la santé demeurait excellente ; elle absorbait régulièrement une quantité suffisante de foie de veau, et nous ne constations aucune aggravation des symptômes subjectifs.

La formule sanguine se maintenait aux alentours de 3 millions, avec un équilibre leucocytaire satisfaisant, bien que modifié par une éosinophylie importante (30 %), imputable à l'hépatothérapie.

Or, au mois de septembre 1928, des fourmillements dans les membres inférieurs annoncèrent l'apparition d'un syndrôme neuro-anémique, qui se constitua peu à peu, au point de réaliser, en 1923, le tableau du pseudo-tabès anémique tels que l'ont décrit Lichteim et Pierre Mathieu. Il n'en différait, en effet, que par quelques nuances : l'intégrité relative de la sensibilité pro-

fonde, et, à l'exposé, l'atteinte de la sensibilité superficielle.

Fait important et rare, ces troubles nerveux s'étaient manifestés et complétés en période thérapeutique, alors que l'anémie était partiellement stabilisée.

Ainsi, le traitement avait été capable d'enrayer la marche d'une anémie splénique incontestablement sérieuse, mais, en prolongeant l'existence de la malade, il n'avait pas empêché la lente constitution des lésions médullaires.

Cependant, l'état de la malade resta sensiblement le même pendant quatre années encore. Malgré l'instabilité de sa démarche, elle vaquait à ses occupations et venait tous les deux ou trois mois dans le service, où la numération des globules était pratiquée et témoignait de la stabilisation de son anémie. Nous avons pratiqué à plusieurs reprises un tubage gastrique et constaté la persistance de l'anachlorydrie (acidité totale : 0 gr. 10 en moyenne, pas d'acide chlorydrique libre).

De même, radioscopies et radiographies ne révélaient qu'un léger allongement de l'estomac, avec tendance à la forme en sablier, sans aucune modification de l'évacuation, nous rassurant sur l'intégrité de son tube digestif.

Or, au mois d'août 1937, après un intervalle de quatre mois, pendant lequel elle n'était pas venue nous voir, elle vient se faire hospitaliser dans un état lamentable : cachexie, confusion mentale. Malgré une formule sanguine aux alentours de 3 millions, sans que survint d'hyperazotémie (0 gr. 40). La malade, soumise à des injections d'extrait hépatique, meurt, dans un coma progressif, au mois d'octobre.

C'est à la vérification anatomique que nous avons eu la surprise de découvrir un cancer. L'estomac, très adhérent au colon, présente à la palpation externe une masse indurée, du volume d'un petit œuf, siégeant sur la petite courbure, et débordant sur la face antérieure. A l'ouverture de l'estomac, cette tumeur apparaît bourgeonnante, non ulcérée, s'infiltrant en profondeur, mais respectant le canal pylorique. On constate, en plein parenchyme hépatique, un gros noyau métastatique, du volume d'un œuf dans le lobe droit, et deux noyaux plus petits dans le lobe gauche.

A l'examen histologique, les diverses masses néoplasiques ont la structure d'un carcinome lobulé, avec, par endroits, un type cylindrique.

Obs. 2. — Mme L... est suivie par l'un de nous depuis novembre 1932. A cette date, âgée de 45 ans, elle était hospitalisée à Bicêtre dans le service du professeur agrégé Alajouanine, pour un syndrome neuro-anémique apparu au mois de juillet, caractérisé par une paraplégie spasmodique avec paresthésies, hyperéflectivité, signe de Babinski, signe de Romberg, perte de la notion de position des orteils, hypotonie des extrémités, le tout entraînant une démarche très difficile et oscillante. L'anémie s'avérait par la pâleur de la peau et des muqueuses, une glossite de Hunter typique, des souffles cardio-vasculaires, et, à l'examen du sang, une diminution très importante du nombre des hématies (700.000) ; un taux d'hémoglobine à 20 % et des globules blancs à 3.200. A l'examen du fond d'œil, on constatait des artères pâles, avec quelques thromboses périphériques, et de petites hémorragies en nappe. Enfin, le tubage gastrique révélait l'absence d'HCl libre, même après

injection d'Histamine, et une acidité totale à 0 gr. 016.

Sous l'influence de l'hépatothérapie, ce syndrome neuro-anémique s'était, en un mois, considérablement amélioré, au point de se réduire à une exagération de la réflectivité au membre inférieur.

En même temps, la formule sanguine s'était enrichie : Hg . 65 % - GR : 3.620.000 - GB : 8.800.

La malade pouvait reprendre son travail de couturière en chambre, mais nous devions la voir chaque année, pendant 8 ans, dans des services hospitaliers différents. C'est ainsi que, en l'année 1933, une rechute du syndrome neuro-anémique survint : rechute cédant en 5 semaines à l'hépatothérapie.

En 1934, la malade doit se faire admettre au mois de novembre à Laënnec, dans le service du docteur Louis Ramond, qui fait, à son propos, une clinique sur les syndromes neuro-anémiques (conf. de cl. méd. pratique - 13e série, p. 49).

A cette date, deux faits nouveaux apparaissent : une intolérance digestive au foie de veau, et une diarrhée très importante. Ces deux symptômes disparaissent sous l'influence d'un traitement par le protoxalate de fer. La malade supporte de nouveau l'hépatothérapie et, pendant deux ans, mène une existence normale, n'abandonnant à aucun moment la thérapeutique, et en faisant surveiller à intervalles réguliers sa formule sanguine.

En septembre 1936, à la suite d'injection d'acide ascorbique, la malade présente un volumineux abcès de la fesse. Elle est hospitalisée dans le service du Professeur Gougerot, à Saint-Louis. L'incision est suivie d'une rechute brusque et importante de l'anémie, si

bien que l'on doit pratiquer pendant trois semaines une transfusion hebdomadaire de 150 cc.

Au mois de novembre de la même année, l'état d'asthénie est si marqué qu'il impose une nouvelle admission à l'hôpital Necker, dans le service du Professeur Fiessinger. Pendant trois ans, on peut alors suivre la malade et constater, d'une part, la quasi-disparition du syndrome neurologique, qui se trouve réduit à une exagération des réflexes aux membres inférieurs, avec quelques troubles de la sensibilité profonde, d'autre part, le maintien d'un taux satisfaisant de G.R. grâce à l'observance rigoureuse de l'hépatothérapie.

C'est ainsi que, chaque année, la malade est venue se faire hospitaliser à l'occasion d'une grippe, d'un embarras gastro-intestinal, d'une congestion pulmonaire, et qu'à diverses reprises nous avons pu pratiquer, chez elle, différents examens.

Tout d'abord, une cinquantaine de numérations globulaires, donnant des chiffres oscillant entre 2 et 3 millions de GR, avec la formule habituelle de l'anémie pernicieuse, une éosinophylie oscillant entre 10 et 20 % et une hémoglobinémie aux alentours de 20 %.

La bilirubinémie était évaluée en 2,76 unités Van den Bergh en réaction directe, à 2,50 en réaction indirecte.

Plusieurs électro-cardiogrammes ont été absolument normaux.

Les tubages gastriques ont toujours révélé une quantité très grande d'acides organiques de fermentation, mais sans aucune trace d'HCl libre. Surtout, nous avons, tous les 6 mois, environ, étudié le transit gastro-duodénal à l'écran, et pris des clichés sans constater jamais la moindre anomalie.

De même, dans les selles, il n'a jamais été possible de déceler du sang, pas plus d'ailleurs que des parasites, ou des œufs de parasites.

Redoutant l'apparition de cancer gastrique, nous n'hésitions pas à multiplier les examens capables de nous aider à poser un diagnostic précoce. Au mois de mars 1939, la malade vient se faire hospitaliser pour des troubles qui, à eux seuls, peuvent donner l'éveil. Dégoût pour les viandes saignantes, vomissements alimentaires à plusieurs reprises, alternatives de diarrhée et de constipation, douleurs sourdes dans la région épigastrique font craindre l'apparition de ce néoplasme. Cependant, l'examen clinique le plus minutieux ne décèle aucune infiltration de la région épigastrique, aucune adénopathie.

De même, radioscopie et radiographie ne révèlent aucune anomalie.

Les circonstances font que nous perdons de vue notre malade pendant un an. Quand nous la revoyons, au mois de mars 1940, alors que la symptomatologie fonctionnelle ne s'est pas modifiée, un signe très important est apparu pour la première fois : un amaigrissement de 3 kgs. 500 sur notre précédent examen.

La palpation de la région épigastrique n'apporte aucun renseignement, mais l'étude radiologique, pratiquée par le docteur Porcher, met en évidence une image lacunaire pariétale s'étendant sur 3 cms environ, à l'union du 1/3 supérieur et des 2/3 inférieurs de la petite courbure, avec rupture du pli marginal, et sans spasme en regard. Le processus d'infiltration est à cheval sur la petite courbure et sa limite supérieure touche au cardia.

En raison de cette extension, nous redoutons l'inopérabilité de la tumeur et nous demandons à M. Moutier un examen gastroscopique. Il constate la coexistence de lésions biermériennes et néoplasiques dans le compte rendu suivant :

« Immédiatement au-dessus de l'antre gastrique, on voit une plaque nacrée, porcelainée, miroitante, triangulaire, d'environ 3 à 4 cms de diamètre. Au-dessus du fer à cheval antral, dans la zone habituelle des cancers à forme anémique non biermériens, la muqueuse est infiltrée par une masse tumorale, mamelonnée, recouverte par un épais dépôt pultacé, avec des zones érodées et saignantes. Cette masse s'étend de l'antre au cardia et s'étale sur les faces jusqu'à la grande courbure. »

La numération globulaire, cependant, n'est pas mauvaise : Hématies : 3.630.000 ; anisocytose et poïkylocytose très légères, réticulocytes : 0,3 % ; Hg : 92 % ; V.G. : 1,1 ; Leucocytes : 14.000 ; Neutro : 37 % ; Eosino : 28 % ; Monocytes : 5 % ; Moyens mono : 22 % ; Lympho : 8 %.

Devant l'absence de toute métastase, nous décidons de pratiquer une laparatomie exploratrice, et nous confions la malade au docteur Bergeret. Celui-ci, le 12 avril, fait une gastrectomie, à la limite même du cardia, en réussissant ce que les examens radiologiques et gastroscopiques ne nous permettaient absolument pas d'espérer.

Cette opération est parfaitement supportée et ne comporte aucune suite fâcheuse.

L'examen histologique de M. Millot confirme le diagnostic. En voici le compte rendu :

« A la limite de la tumeur, la muqueuse paraît œdémateuse, mal colorée, et le chorion présente de place en place de petites hémorragies capillaires. La sous-mu-

queuse est distendue par un œdème considérable, sans qu'il y ait de lésions vasculaires importantes. Les tuniques musculaires sont également assez œdémateuses et les faisceaux de fibres lisses sont séparés les uns des autres par un stroma extrêmement lâche. Les vaisseaux de la séreuse paraissent congestifs et les veines particulièrement distendues.

A noter que toute la muqueuse présente de nombreuses images de mucicarminophylie avec métaplasies lieberküniennes des glandes.

La tumeur consiste en une infiltration diffuse et totale de toute la paroi gastrique par des éléments isolés, mucicarminophyles, du genre de ceux que l'on rencontre habituellement dans les limites.

Ces éléments, semblant nager dans l'œdème qui dissocie toutes les tuniques ; en quelques rares endroits, ces éléments tendent à se grouper pour former des ébauches de cavités glanduliformes.

L'impression générale est qu'il s'agit d'un épithélioma cylindrique atypique, infiltrant, qui, évoluant sur un terrain particulier, a pu se développer avec cette intensité extraordinaire et n'a pas provoqué la stroma-réaction habituelle, telle qu'on la rencontre généralement dans ce type de tumeur, pour constituer la classique linite plastique. »

Nous revoyons la malade chaque mois, par la suite. Son teint est de plus en plus pâle, et la faiblesse s'accentue. En même temps, les douleurs deviennent vives dans les M.I. avec des picottements, des fourmillements, voire même des brûlures et des douleurs fulgurantes. A l'examen, on met en évidence de légers troubles de la sensibilité profonde avec une légère ataxie statique. Allant de pair avec cette rechute, du syndrome neuro-

logique qui prend un type pseudo-tabétique, la déglobulisation s'est accentuée, et n'est aucunement influencée par l'hépatothérapie, ainsi que le montrent les numérations globulaires successives.

A la fin du mois d'août, la malade se fait hospitaliser à l'Hôtel-Dieu. Elle y meurt le 30 septembre, au cours d'une syncope, après une semaine de lipothymies.

La vérification anatomique nous permet de constater l'absence de toute lésion néoplasique macroscopique : la portion restante de l'estomac n'est nullement infiltrée. La suture reste souple. Il n'existe pas d'adénopathies décelable sur les voies lymphatiques et pas davantage de noyaux métastatiques dans le foie. Signalons, par ailleurs, l'existence de lésions cardio-vasculaires ; léger épaississement des bords de la valvule mitrale, calcification des bords des valvules sigmoïdes, avec athérome des orifices coronaires. Athérome aortique.

Nous avons passé sous silence les symptômes accessoires, tels que la diminution d'abondance de règles qui, lors des rechutes venaient d'ailleurs à disparaître, la dyspnée, la lassitude.

Signalons l'absence de tout antécédent héréditaire ou collatéral notable.

Rappelons que les premiers symptômes de l'anémie sont apparus un an après que la malade ait commencé à se décolorer les cheveux avec une teinture dont nous n'avons pas pu obtenir la composition ; il ne s'agit sans doute là que d'une coïncidence, mais qui prend peut-être une certaine valeur, en raison d'une intolérance cutanée très marquée pour un grand nombre de produits chimiques ; c'est ainsi que la plupart des rouges à joues déterminaient des plaques urticariennes.

Obs. 3 (résumée) (P.-E. Weil et J. Bernard). — Nous suivons M. Lucien D... depuis novembre 1926. Lors de son premier séjour à l'Hôpital Tenon, il montrait les signes typiques d'une Anémie de Biermer ; la déglobulisation était considérable : 1.600.000 GR. On notait de l'hyperchromie, de la mégalocytose, de la mégaloblastose, et une leucopénie modérée avec hypopolynucléose. Les troubles digestifs étaient importants (anorexie, digestions pénibles) ; mais l'examen radiologique ne mettait pas en évidence de lésions gastriques. Depuis lors, l'évolution de la maladie se modifia à maintes reprises. La première poussée fut remarquablement améliorée par les transfusions et l'insulinothérapie.

En mars 1927, le nombre des G.R. était monté à 4.000.000 ; le poids étant passé de 50 à 70 kilos.

En mars 1928, surviennent des troubles nerveux (douleurs dans les membres inférieurs). L'hépatothérapie entraîne une rémission immédiate qui persiste, aussi longtemps que le traitement est régulièrement suivi.

En décembre 1929, le traitement est négligé pendant plusieurs semaines : la rechute ne tarde pas, et la première manifestation en est une ataxie aiguë. Le succès de l'hépatothérapie n'est plus aussi complet, les douleurs s'atténuent, mais les troubles digestifs (signe de Romberg, abolition des réflexes) ne se modifient pas. Cependant que persistent ces troubles nerveux, l'état général reste bon, le nombre des globules rouges élevé, et se maintient élevé de 1930 à 1934, atteignant même 6.720.000 en mars 1932, ne tombant jamais au-dessous de 4.000.000. En février 1934, le tableau clinique se transforme très brusquement. Un œdème blanc, mou, non douloureux, de la jambe droite, apparaît. L'état général décline rapidement, l'amaigrissement se précipite,

l'asthénie est très marquée, la T° s'élève, oscillant entre 38 et 39°. On ne trouve pas d'explications à cette soudaine aggravation. L'anémie ne s'est guère accentuée : GR : 3.510.000 ; Hémo : 75 ; VG : 1.06 ; GB : 16.200 ; Polyneutro : 84 ; Eosino : 1 ; Lympho : 1 ; Moyens mono : 7 ; Grands mono : 6 ; Métamyélo : 1. Le cœur est normal, la T.A. à 11,5-9 (Vaquez). L'auscultation des poumons montre des râles sibilants et ronflants. L'abdomen est ballonné, et sa paroi est le siège d'une légère circulation collatérale. Le foie et la rate paraissent normaux ; on ne note pas de troubles digestifs plus intenses que ceux toujours constatés depuis le début de l'évolution. La mort survient le 27 avril 1934.

A l'autopsie, on eut la surprise de découvrir sur l'estomac, à 15 cms du pylore, sur la grande courbure, une tumeur en chou-fleur, grosse comme une demi-mandarine, pédiculée. Dans la zone d'implantation (qui a la taille d'une pièce de 2 francs) toutes les tuniques sont infiltrées, y compris la séreuse, qui est d'aspect blanchâtre, cicatriciel.

L'examen histologique montre un épithélioma gastrique typique. Il existe quelques gros ganglions préaortiques. Le foie pèse 1.500 gr. Le lobe gauche contraste par son petit volume avec le lobe droit hypertrophié ; on y trouve, à la coupe, un volumineux noyau néoplasique.

En résumé, une anémie pernicieuse est reconnue en 1926. En dépit d'incidents divers, neurologiques surtout, l'état du malade reste satisfaisant pendant 8 ans. La mort survient en 1934, après une courte période d'aggravation. L'autopsie met en évidence un cancer de l'estomac, propagé au lobe gauche du foie.

Obs. 4. — M. X..., 39 ans, cultivateur, entre à l'hôpital le 27 novembre 1926 pour faiblesse, perte d'énergie et d'appétit, dyspnée, diarrhée, mauvaises digestions, flatulences, accompagnés, parfois, de vomissements et de paresthésies dans les membres inférieurs.

Cet état a empiré depuis les cinq derniers mois, pendant lesquels il a perdu 6 kilogs. Pas d'antécédents personnels ou familiaux particuliers.

A l'examen, il présente du subictère des téguments, un certain degré de glossite. Son poids est de 57 kilogs. Le foie et la rate ne sont pas perceptibles à la palpation. Les réflexes rotuliens sont vifs. Rien, par ailleurs, d'anormal à l'examen physique. Le B.W. et la réaction de Van den Bergh sont négatifs. Le tubage gastrique montre une achylie complète. La première numération a donné les résultats suivants .

GR : 2.000000 - Hg. : 46 % - Valeur glob. : 1,15.

GB : 8.500 - Anisocytose et Poïkylocytose très marquées.

Hypoplaquettose - Normoblatose très nette.

Le traitement : acide chlorydrique et novarsénobenzol l'améliore et il sort de l'hôpital le 11 janvier 1927 avec :

3.600.000 GR - 8.400 GB - 70 % Hg et VG à 1,1,

A sa sortie, il est soumis à l'hépatothérapie, et, en mars 1929, il nous apprend que son état est satisfaisant et qu'il a repris ses occupations.

Un examen, pratiqué en septembre 1929, a montré un malade résistant, qui a repris du poids, et à l'état général satisfaisant. Il a toujours de l'anachlorydrie ; pas d'acide lactique ; la formule est la suivante :

GR : 5.875.000 - GB : 6.100 - Hg : 102 % - VG : 0,87.

Légère anisocytose - Plaquettes normales - Pourcentage des GB est normal.

Il est revu en février 1930. Bon état général ; il continue à travailler et à prendre régulièrement environ 1 livre par semaine de foie de veau.

Il consulte le 28 août 1930 : parce qu'il ne peut plus supporter le foie de veau. On lui donne de l'acide chlorydrique.

Il continue à se bien porter, avec :

5.110.000 GR - 5.620 GB - 102 % Hg - 1,02 de Vg.

Un nouvel examen, le 19 mai 1931, montre un malade à l'état général satisfaisant, mais qui se plaint de fourmillements et d'engourdissements dans les membres inférieurs.

Il recommence à prendre du foie de veau. La formule sanguine se maintient à peu près au même taux.

Le mois suivant, il commence à souffrir de violentes douleurs vertébrales, s'étendant de l'omoplate au sacrum, douleurs qu'il attribue pendant un certain temps à une fatigue banale. Mais, comme elles vont en augmentant, irradient vers l'épigastre, s'accompagnent d'anorexie, de pâleur, d'asthénie, de chute du poids et de melaena, il arrête son travail et entre à l'hôpital le 1er septembre 1931.

A l'examen : l'état général est très déficient. Le malade est maigre, subictérique. Les téguments ont une teinte jaune paille très nette.

Il souffre toujours d'une violente douleur épigastrique. La langue est saburrale. L'abdomen est globuleux, du fait d'une ascite importante.

On ne sent ni le foie, ni la rate. De même on ne perçoit pas de tumeur abdominale. Le cœur, le système nerveux sont normaux.

Les urines sont foncées. Les selles décolorées.

A la base du poumon gauche, la respiration est diminuée.

L'examen du sang montre :

4.130.000 GR. 68 % Hg. VG : 0.83. Poly : 81,5. Lympho : 10. Grands mono : 6. Eosino: 2,5. Baso: 0. Plaquettes normales. Anisocytose marquée.

La maladie évolue rapidement, et il meurt, en 7 jours, avec le diagnostic de cancer de l'estomac.

L'autopsie : Sujet très maigre ; ictère. Cœur petit, mais avec système valvulaire normal. Œdème et congestion des deux poumons. Il y a du liquide pleural abondant (500 gr.) à gauche.

On trouve une grosse tumeur, profondément ulcérée, formant cercle à la partie moyenne du corps de l'estomac, envahissant les ganglions de la grande courbure, et le groupe des ganglions rétro-péritonéaux aortiques. Il y a extension au lobe gauche du foie, quelques taches métastatiques péritonéales.

Le foie, pesant 1.350 gr., montre un volumineux noyau hilaire comprimant le carrefour hépato-cystique. Il y a d'autres petits nodules cancéreux dans le foie.

Microscopiquement, il s'agit d'un petit épithélioma à cellules cylindriques. La queue du pancréas est envahie par le cancer et adhère à la rate. La moelle même est intacte.

Obs. 5 (résumée). — I. S..., 46 ans, électricien, sans hérédité pathologique particulière, toujours bien portant jusque-là, présente, en 1929, des troubles à type de fatigue, palpitations, oppression à la marche. Il maigrit, devient pâle et jaune. A une diarrhée importante. Il s'alite en janvier 1930. Il n'a jamais perdu l'appétit.

En février 1930, il expulse des parasites intestinaux, mais son état ne s'améliore pas. La dyspnée augmente, il est très faible, se plaint de violente céphalée, de vertiges, de picottements dans les doigts et les orteils. La marche est hésitante. Pas de brûlures de la langue. Ces troubles moteurs le font admettre à la Clinique neurologique, puis transporter dans un service de médecine, le 31 mars 1930.

A ce premier séjour, on est en présence d'un malade apyrétique, présentant une pâleur intense des téguments et des muqueuses ; la langue est normale. L'examen général ne montre rien de spécial, si ce n'est une rate augmentée de volume. Poids : 55 kilos. L'examen du sang donne une formule nettement biermérienne :

GR : 1.750.000. Hg : 38 % avec anisocytose, poikilocytose, normoblastes. VG : 1,20. Mégalocytose typique. 70 % de lympho. 0,4 % plasmazellen. 4,5 % d'éosino. 2 % de monocytes. 23,1 % de granulocytes.

Thérapeutique : 500 gr. de foie frais par jour pendant 15 jours, puis 300 et 50 gr. d'extrait hépatique per os. Amélioration rapide, tant des signes cliniques, digestifs et nerveux, que la formule sanguine. Il a repris 10 kg. quand il sort de l'hôpital le 29 juillet 1930. Il continue à prendre chez lui 100 à 150 gr. de foie frais par jour et recommence à travailler.

En janvier 1931 : Reprise des symptômes nerveux qui le font admettre une deuxième fois à l'hôpital, le 18 mars 1931. Poids : 56 kgs. Anacidité gastrique. Van den Bergh indirectement positif. Traité par l'acide chlorydrique-pepsine, puis par l'association de foie frais et d'extrait de foie, et la liqueur de Fowler, son état s'améliore rapidement.

Formule sanguine : GR : 3.150.000 ; Hg : 75 % ; VG : 1,05.

Il sort le 2 mai 1931, ayant repris 8 kilos.

Il peut travailler régulièrement jusqu'en janvier 1933, n'accusant que quelques malaises, un léger déficit moteur.

Il continue à prendre régulièrement du foie.

Mais, en janvier 1933, les manifestations douloureuses et paresthésiques réapparaissent, la fatigue augmente, l'appétit n'ayant cependant pas disparu et le malade n'accusant toujours aucun trouble digestif.

Admis à l'hôpital pour la troisième fois en mars 1933. Poids : 56 kilos.

La rate est très volumineuse. Par ailleurs, l'examen général ne montre rien de nouveau.

Formule biermérienne, mégalocytaire, avec 50 % de lympho, 0,2 %, plasmazellen ; 3,4 d'éosino ; 1,4 % de monocytes ; reprise de l'hépatothérapie. Amélioration des symptômes neurologiques. Il ressort le 2 mai 1933, pesant 61 kilos. Rien de nouveau jusqu'en juillet 1933.

A cette date, des douleurs épigastriques apparaissent. Pour la première fois, le malade se plaint de manquer d'appétit. Il ne vomit pas, mais souffre 2 h. à 2 h. 1/2 après les repas. Constipation. Il est admis à l'hôpital le 9 août 1933.

Une radioscopie pratiquée le 10 août 1933 montre un cancer du corps de l'estomac : on voit, au niveau du tiers moyen de l'estomac, sur la grande courbure, des taches claires se détachant sur l'image gastrique. Le pylore est perméable. Le bulbe et le duodénum sont normaux. Après 3 heures : l'estomac est vide. Cliniquement : la rate est toujours augmentée de volume. Par

ailleurs, il n'y a, ni point douloureux spécial, ni tumeur palpable.

La formule sanguine est la suivante :

Hg : 73 %. GR : 3.000.000. VG : 1,20.

Comme auparavant : mégalocytose, aniso-poïkilocytose ; le diamètre moyen des GR est de 8,5 m/m.

7.500 GB : avec : 49,5 % de lympho ; 3 % éosino ; 0,5 % baso ; 3,5 % monocytes ; 38 % de neutrophiles.

Il est opéré le *16 août 1933* d'un cancer de la grande courbure, non métastatique, peu adhérent. Enlèvement sans difficulté de tous les ganglions. Histologiquement : c'est un adénocarcinome.

Il retourne dans le service de médecine le 19 septembre 1933. Poids : 52 kilos. Cicatrice opératoire lisse. Formule sanguine : GR : 2.220.000. Hg : 64. VG : 1,40. GB : 5.800.

Il est soumis pendant 4 semaines à un traitement par le campolon, et. en décembre 1933, un nouvel examen du sang donne : GR : 4.500.000 ; Hg : 90 ; VG : 1 ; 5.500 GB. Il a repris 6 kg. 500.

Il sort le 11 février 1934 avec un très bon état général et une formule : GR : 4.800.000 ; 100 % Hg ; VG : 1,01 ; GB : 6.800. Légère anisocytose. Légère polychromatophylie. Diamètre moyen des GR : 8,1 m/m.

A partir de mars 1934, il recommence à travailler ; ne ressentant aucun malaise, même du côté de l'estomac. Il reçoit tous les huit jours une ampoule de campolon intra-musculaire.

En avril 1935 : Poids : 66 kgs ; GR : 4.800.000 ; Hg : 96 ; VG : 1,0 ; GB : 5.500. Légère anisocytose et polychromatophylie.

Depuis, il est en excellente santé.

Résumé : La certitude des deux diagnostics est indubitable ; il s'agit d'un malade qui a présenté une anémie de Biermer, typique, hyperchrome, mégalocytaire, avec une atteinte très marquée des cordons postérieurs de la moëlle. Cette anémie pernicieuse a remarquablement réagi à l'hépatothérapie, et a présenté plusieurs poussées.

3 ans et demi après l'apparition des premiers signes anémiques, on découvre un cancer de l'estomac, dont la preuve anatomo-histologique est faite à l'intervention. Depuis, ce malade semble guéri, tant du côté gastrique que du côté sanguin.

Obs. 6. — M. X..., 57 ans, fumiste : entre à l'hôpital le 14 juin 1930 pour fatigue, amaigrissement, dyspnée légère, accompagnée de fourmillements et de raideur dans les pieds et les chevilles. Le début de ces troubles remonte à 9 mois.

A l'examen : malade pâle, amaigri. T.A. : 11,5/6. Mauvaise dentition. Foie et rate normaux. Rien à l'examen neurologique, si ce n'est un nystagmus.

La numération globulaire donne les chiffres suivants : GR : 1.575.000 ; Hg : 36 % ; valeur globulaire : 1,1,

Un tubage gastrique montre une acidité totale très diminuée, et une absence d'HCl libre persistant après histamine. Le malade est traité par de la ventriculine, de l'HCl et des extraits d'estomac. On lui fait réparer les dents. Le 14 juillet : numération : GR : 2.320.000 ; Hg : 67 % ; VG : 0,8.

Il peut reprendre ses occupations en septembre 1930, continuant à se soigner. Il reprend du poids. En août 1931, il revient consulter, se plaignant à nouveau de fatigue, d'oppression, d'étourdissement, de crampes douloureuses.

Numération en octobre 1931 : GR : 1.482.000 ; Hg : 31 % ; VG : 1,2.

Il est admis à nouveau à l'hôpital le 28 octobre.

Malade pâle, au teint terreux, aux conjonctives subictériques, aux muqueuses décolorées. La langue est normale. Cœur : bruits assourdis. T.A. : 11-6. Foie et rate normaux. Réflexes normaux. Examen du sang : GR : 1.410.000 ; Hg : 25 % ; VG : 1,4. Il existe quelques cellules rouges nucléées. Anisocytose, Poïkylocytose. Tubage gastrique : toujours pas d'acide libre. Acidité totale : 0,8. Hypersécrétion gastrique.

On le soumet à un traitement comprenant de la ventriculine et de l'extrait de foie injectable. Il reçut également plusieurs transfusions. Peu d'amélioration.

On pratique une antrotomie bilatérale en janvier 1932 pour mastoïdite ; on continue l'hépatothérapie. En mars 1932, le malade va beaucoup mieux ; GR : 4.190.000 ; Hg : 74 %.

Il sort, guéri, en avril 1932 et reprend son travail, continuant cependant à prendre du foie frais.

Rechute en février 1935 ; traitée par le campolon, et rapidement améliorée.

En août 1935 : il accuse à nouveau de l'asthénie et de la dyspnée, qui s'accompagnent cette fois de douleurs épigastriques et interscapulo-vertébrales, continues, avec anorexie, nausées et vomissements parfois. Il entre à nouveau à l'hôpital le 22 octobre 1935.

A l'examen : gros amaigrissement, teint blafard avec décoloration des muqueuses. Langue rouge, rugueuse, dépapillée. L'abdomen est distendu, la paroi flasque et atone et l'on sent une masse dure, suivant les mouvements respiratoires, descendant jusqu'à 4 cms de l'om-

bilic et siégeant dans le creux épigastrique et l'hypocondre gauche, mate à la percussion.

Le foie est gros, débordant de 3 cms le rebord costal, et dur au palper. Par ailleurs : la motilité est très diminuée, avec hypotonie des masses musculaires. Nystagmus léger. Fonte musculaire également aux membres supérieurs. Il accusait des paresthésies mais la sensibilité objective était normale. Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux. Les réflexes tendineux rotuliens et achilléens normaux à gauche, abolis à droite.

Les bruits du cœur sont sourds, mais il n'y a pas de souffle. Un tubage montre du sang dans le liquide gastrique, une acidité totale toujours très diminuée et une absence complète d'acide libre. Pas d'acide lactique.

La radiographie vérifia le diagnostic de cancer gastrique, montrant une image d'amputation à la partie moyenne de l'estomac et un flou allant jusqu'à la région pylorique. Il n'y avait pas de métastases rachidiennes.

Le malade, dont les douleurs allèrent en augmentant, mourut le 11 novembre 1935.

A la vérification : Gros cœur au myocarde épaissi, aux valvules intactes. Léger athérome aortique. Les poumons présentaient des lésions broncho-pneumoniques à la base. A l'ouverture de l'abdomen, on trouve du pus dans le péritoine et un appendice gangréné et rompu.

Le plus grande partie de l'estomac était infiltrée d'un cancer végétant et ulcéré par places. La petite courbure adhérait à la face inférieure du foie ; elle était épaissie, cartonnée, avec trainées lymphatiques. Les ganglions de la petite courbure et les ganglions sous-pyloriques étaient envahis. La lésion, qui remontait haut sur le corps de l'estomac, ne s'arrêtait qu'à 1 cm. du pylore.

Gros cancer secondaire du foie, avec noyaux multiples.

Obs. 7. — M. I. K..., âge de 63 ans, marié, sans enfants, consulte pour la première fois en mars 1924 pour des symptômes gastriques, à type de lourdeurs, à caractère mal défini. Une radiographie du tractus gastro-intestinal ne montre rien d'anormal. Un tubage gastrique ne retire pas d'acide chlorydrique libre. L'acidité totale est diminuée. Il n'y a pas d'acide lactique dans le contenu stomacal. Ces signes gastriques furent mis sur le compte d'une achlorydrie de nature indéterminée. Il n'y avait pas de signes anémiques.

Le malade n'est revu qu'au printemps 1928. Son état avait été satisfaisant jusqu'à la fin de 1927. A cette époque, il commença à accuser une grande fatigabilité, s'accompagnant d'anorexie, de violentes douleurs épigastriques. Il dut cesser tout travail. L'aspect du malade avait beaucoup changé en quatre ans. Il avait considérablement maigri, ne pesant plus que 48 kg. 500 au lieu de 62 kilos. Il était pâle, légèrement subitérique.

A l'examen du cœur, on percevait un souffle systolique de la pointe. La T.A. était de 12/8. La rate était nettement palpable. Les réflexes abdominaux et tendineux étaient abolis.

Un examen du sang donna à cette époque les chiffres suivants : 2.610.000 GR ; Hg : 50 ; VG : 0,9 ; 60 % poly ; 3 % myélocytes ; 26 % lympho ; 10 % mono et 1 % d'éléments de transition. Un chiffre normal de GB.

Un tubage gastrique montre : l'absence d'acide chlorydrique, une acidité totale très diminuée, pas d'acide lactique. Le sérum sanguin était jaune foncé. La bilirubinémie à 0,9.

On admit, malgré une valeur globulaire inférieure à l'unité, que l'on était en présence d'une Anémie de Bierner.

Les autres examens pratiqués : BW dans le sang, et radiographie du tractus gastro-intestinal, ne montrèrent rien d'anormal.

Il est soumis à l'hépatothérapie, associée à l'acide chlorydrique dilué. Le traitement réussit à merveille et ce cas fut publié en 1931 pour montrer les heureux effets du foie de veau. Il avait cependant, dans les premiers mois de la cure, accusé quelques troubles : crises douloureuses à type de colique néphrétique et un érythème induré surtout marqué au membre inférieur droit.

L'acide urique était augmenté dans le sang, atteignant 4,2 %. Il présentait un certain degré de polynucléose avec forte éosinophylie.

Mis à part ces inconvénients, le malade, continuellement sous la surveillance hématologique et clinique, s'améliora rapidement. La formule sanguine redevint normale.

En janvier 1936, M. I. K... revint nous consulter. Il se plaignait d'amaigrissement, d'asthénie, et d'une anorexie progressive depuis les six derniers mois. Il avait présenté des vomissements fréquents, avec régurgitations ; un état nauséeux continuel, et, à plusieurs reprises, des hématémèses.

A l'examen : on se trouve devant un malade profondément amaigri, au teint extrêmement pâle, très faible, dyspnéique. La T.A. est de 14,8. Le cœur est normal. Mais, au palper, on sent une résistance dure de l'épigastre avec une masse caractéristique.

Examen du sang donne : 3.200.000 GR avec 60 % Hg ; VG : 0,93 ; 7.200 GB et 60 % poly ; 30 % lympho ;

4 % grands lympho ; 2 % éosino ; 4 % mononucléaires. Une légère anisocytose, sans réaction monocytaire.

Le tubage montre : une acidité totale très diminuée et l'absence d'acidité libre. Par contre : hémorragies occultes dans le contenu gastrique, allant de pair avec du melaena.

La radiographie donne une image d'amputation pylorique avec une hypersécrétion gastrique marquée et 48 h. de résidus.

On porte le diagnostic de cancer sténosant du pylore et le malade est opéré le 21 février par le docteur A.-A. Berg, au « Mount Sinaï Hospital ». On pratique une gastrectomie. Macroscopiquement, il s'agissait d'un volumineux cancer ulcéré. Microscopiquement, c'était un adéno-carcinome infiltrant et ulcéré, avec envahissement de l'antre prépylorique. Par contre, les ganglions étaient indemnes.

Le malade est revu le 2 novembre 1936, 9 mois après l'opération. Il avait regagné 7 kilos et se portait à merveille, digérait bien et avait bon appétit. Examen du sang montra : 4.400.000 GR ; Hg : 89 % ; VG : 1,01 ; 72 % poly ; 22 % petits lympho ; éosino : 2 % ; mono : 3 % ; grands lympho : 1. Il n'y avait ni anisocytose, ni macrocytose.

La radio montra un estomac post-opératoire avec une lumière nette et un transit rapide. Sans métastases visibles.

Obs. 8. — M. C. G..., 63 ans, est vu pour la première fois en 1938. Dans ses antécédents héréditaires, on note que son père est mort à 60 ans d'un cancer gastrique ; une de ses sœurs à 45 ans, également d'un cancer gastrique.

Il y a 14 ans, il présenta quelques vagues douleurs gastriques, non rythmées par les repas, qui persistèrent pendant 4 ans et disparurent spontanément.

En 1930 : anorexie, réapparition de douleurs, plus violentes, se répétant plusieurs fois dans la journée, cédant assez bien à l'ingestion d'aliments.

Dans ces cinq dernières années, ces douleurs ont persisté, plus ou moins tenaces, avec poussées, mais n'ont jamais complètement disparu. Depuis deux ans, il accuse des douleurs à la langue, avec sensation de brûlures; des œdèmes des membres inférieurs sont apparus il y a trois mois, qui ont cédé au repos. Crampes nocturnes, pas de troubles moteurs ; parfois, légère paresthésie dans les dernières phalanges des doigts.

Une radio, en février 1938, sur une hypothèse d'ulcus gastrique, montra un estomac sain.

En mars 1938 : Malade très fatigué, qui a perdu 26 kg. 500 en ces huit dernières années, et a perdu complètement l'appétit.

Le premier examen de sang, au 9 mars 1938, donne un tableau d'anémie de Biermer avec : 1.200.000 GR ; 42 % d'hémoglobine ; une valeur globulaire à 1,68 ; 2.200 globules blancs. Ni sang, ni parasites dans les selles.

Il n'y a ni HCl, ni acide lactique dans le liquide retiré par tubage.

Soumis à l'hépatothérapie, par voie parentérale, on note rapidement des progrès, non seulement dans la formule sanguine, mais dans l'état général.

Reprise de l'appétit, disparition des œdèmes, plus de paresthésies, de brûlures de la langue, plus de douleurs gastriques.

Cet état persiste jusqu'en décembre 1938 : date à laquelle la formule sanguine est devenue normale. Il a repris 12 kilos.

C'est alors que réapparaissent les douleurs, continues, survenant immédiatement après les repas. L'appétit diminue, les vomissements apparaissent. Il perd rapidement, en deux mois, 13 kilos.

Une radiographie faite le 1er février montre un estomac extrêmement réduit de volume ; sa capacité est du 7e d'un estomac normal. L'estomac est réduit à un tube rigide, qui se vide complètement en 15 minutes. L'aspect est celui d'une « linite plastique ».

A quelques jours de cet examen, il apparaît à l'épigastre une tuméfaction débordant sur l'hypocondre gauche ; indolente, mais donnant une sensation de résistance diffuse.

Tubage : Absence d'HCl et d'acide lactique, mais présence de sang en quantité notable.

L'intolérance gastrique est absolue ; les douleurs de plus en plus vives. Les derniers jours, le malade ne s'alimente plus, et on fait un large usage de la morphine. Cependant, les derniers examens, en mars 1938, montrente une formule subnormale, avec : 4.850.000 GR ; 92 % hémogh ; VG : 0,95 et 6.100 GB.

La mort survient fin mars 1938.

En résumé : malade, à hérédité cancéreuse, au long passé digestif vague, dont aucune radiographie n'a pu faire la preuve ; qui fait une anémie biermérienne incontestable. Amélioration rapide par l'hépatothérapie. Puis, développement en trois mois d'un cancer à type de linite. Il faut noter, à cette période terminale, la formule sanguine à type de régénérescence malgré l'arrêt presque complet du traitement par le foie.

ÉTIOLOGIE

Nous avons tiré des huit observations précédentes, ainsi que des cas cités dans la littérature, un certain nombre de points communs qu'il nous paraît intéressant de préciser.

I.) L'âge et le sexe du malade ne semblent pas avoir une grosse importance. D'ailleurs, la longue durée de l'évolution de ces anémies compensées par l'hépatothérapie, rapproche presque toujours les sujets de l'âge moyen du cancer. Sur les huit malades dont nous rapportons l'observation, deux seulement (observ. n° IV et V) avaient moins de 40 ans. Pour les autres, il s'agit de sujets ayant atteint ou dépassé la cinquantaine. D'ailleurs, si, d'après l'opinion générale, la possibilité d'apparition du cancer augmente avec l'âge, ce qui, évidemment, joue aussi pour les biermériens, plusieurs auteurs, avec W. Crammer, au congrès de cancérologie de Bruxelles en 1936, ont soutenu que l'âge ne saurait jouer un rôle important.

Il en est de même du sexe. Chez nos malades, nous trouvons 6 hommes et 2 femmes. Cet ordre de fréquence est habituellement celui du cancer de l'estomac.

II.) Il est plus intéressant de préciser la date d'apparition du néoplasme, par rapport au début de l'anémie de Biermer. Elle paraît très variable. Mais nous avons déjà signalé que nous ne tiendrons compte que des cas typiques, où l'apparition du syndrome d'anémie pernicieuse précéderait nettement les premiers signes de cancer. La période de latence peut être fort longue. Hellis cite un cas où le néoplasme n'est apparu que 17 ans après le syndrome Biermérien. Dans notre observation n° I, c'est un intervalle de 14 ans qui sépare le développement des deux maladies. Mais ce n'est pas la règle, et, le plus souvent, les deux affections se succèdent plus rapidement. Le tableau ci-dessous résume leurs dates d'apparition dans les huit observations que nous relatons:

	Age	Sexe	Apparition du cancer	Terminaison
I.	58	Femme	14 ans	mort
II.	45	Femme	4 ans	opérée
III.	52	Homme	8 ans	mort
IV.	39	Homme	5 ans	mort
V.	46	Homme	4 ans	opéré et guéri
VI.	57	Homme	5 ans	mort
VII.	63	Homme	12 ans	opéré
VIII.	63	Homme	8 ans	mort

Cette latence est très importante à préciser, car, dans beaucoup de cas publiés, la date d'apparition du cancer suit de trop près le début de l'anémie, ce qui semblerait les ranger dans le cadre des anémies imputables à un cancer latent, dont Hayem et Marcorelles avaient depuis longtemps fixé les caractères.

Il ne semble pas que l'association des deux maladies imprime une rapidité particulière à l'évolution du cancer. Il est vrai que nous avons observé des anémiques régulièrement soumis à l'hépatothérapie, et dont la formule sanguine était restée satisfaisante. Beaucoup, très améliorés, n'avaient pas été examinés depuis longtemps.

Mais, dès l'apparition des premiers signes cliniques du cancer, difficiles d'ailleurs à préciser, et de la confirmation radiologique, l'évolution a été celle d'un néoplasme gastrique habituel, sans que le terrain spécial semble beaucoup la modifier.

Il est d'ailleurs curieux de noter que plusieurs de ces malades, dont l'anémie avait atteint des chiffres extrêmement bas, sont morts, en pleine cachexie, avec une formule rouge sensiblement normale. C'est ainsi que le malade de Terzani (observation n° VIII) avait, trois semaines avant sa mort, 4.850.000 G.R. et une valeur globulaire voisine de l'unité.

Au total, la durée d'évolution du cancer est d'environ 8 à 12 mois. Dans nos observations I et VIII, la mort survint plus rapidement, en trois mois.

III.) Si le diagnostic est porté suffisamment tôt, et, bien entendu, si le cancer n'est pas trop étendu, il semble que le terrain spécial ne contrindique pas l'intervention. Une préparation minutieuse du malade, l'usage de petites transfusions répétées, la réparation complète de sa formule rouge, le mettront dans les meilleures conditions opératoires. Mais quel est

le résultat éloigné de cette intervention ? Il est difficile à préciser, car, actuellement, nous ne connaissons que trois cas publiés où l'intervention ait été tentée.

Dans notre propre observation (n° II), on pratique une gastrectomie à la limite du cardia ; l'opération fut fort bien supportée, et ne comporta aucune suite fâcheuse. Mais, dans les mois qui suivirent, un syndrome neuro-anémique se développa rapidement, et la malade mourut d'une rechute de son anémie, sans que la vérification anatomique montre trace de lésion néoplasique.

Par contre, le malade de Grill (observation n° V), a été vu régulièrement à la suite de son intervention. Celle-ci avait été suivie d'une légère rechute du syndrome anémique qui céda rapidement à l'hépatothérapie, et depuis, le malade subit un traitement régulier. Le cancer gastrique paraît, dans ce cas, n'avoir été qu'un épiphénomène au cours de l'évolution d'une anémie de Biermer.

Moins typique est le cas rapporté par Held et Goldbloom, car le sujet n'a été suivi que pendant un an après l'intervention. Il était, alors, en excellente santé.

Ainsi, l'opération est possible, et, si l'avenir de ces malades reste difficile à préciser, étant donné l'insuffisance des statistiques, il paraît logique de la tenter quand l'âge, le degré de l'anémie et, surtout, l'extension du cancer le permettent.

IV.) L'allure clinique, l'intensité de l'anémie jouent-elles un rôle dans l'apparition du cancer ?

Il ne semble pas que la sévérité de l'anémie favorise vraiment le développement du néoplasme. On observe, en effet, tous les degrés d'anémie. Il est des formes avec une diminution extrême du nombre de globules rouges (700.000, 1.410.000, 1.600.000), s'accompagnant de valeur globulaire très élevée et de leucopénie marquée (3.200). Mais, à l'opposé, certains malades n'ont présenté qu'une anémie modérée (2.700.000), bien que la nature biermérienne n'en ait pas moins été certaine par la constatation de mégalocytose et d'une valeur globulaire supérieure à l'unité. Et cela, avant tout essai thérapeutique, car, dans tous les cas, l'hépatothérapie réparait très rapidement l'anémie.

Donc, le degré de sévérité en matière hématologique ne paraît jouer aucun rôle.

Par contre, dans presque tous les cas signalés, il s'est agi d'anémies dont l'allure clinique était sévère, et s'accompagnait, en particulier, de troubles dyspeptiques intenses : pituites, vomissements répétés, lenteur des digestions, lourdeur post-prandiales. La diarrhée, surtout, était fréquemment observée, résistant à toute thérapeutique, ou alternant capricieusement avec de la constipation. Mais nous n'avons observé que dans deux cas sur huit l'existence d'hémorragies digestives, discrètes, d'ailleurs, qui venaient ajouter un élément de confusion de plus avec le cancer gastrique.

De même, dans toutes nos observations, nous avons toujours noté, au début du syndrome anémique, une importante altération de l'état général; tous ces malades étaient profondément asthéniques, anorexiques, plus ou moins amaigris, tous signes qui pouvaient, à ce stade, simuler une cachexie néoplasique. Mais l'application stricte de l'hépatothérapie a, dans tous les cas, remarquablement et rapidement fait disparaître ces symptômes. On a pu, alors, discuter une rechute de l'anémie lors de leur réapparition dans l'intervalle du traitement. Mais, cette fois, ils ne s'accompagnent que d'une anémie modérée, et résistaient à toute thérapeutique.

V.) Il est également intéressant de noter la fréquence avec laquelle ces cancers, survenus sur terrain anémique, se sont développés chez des malades ayant présenté, à un moment quelconque de l'évolution de leur affection, un syndrome neuro-anémique, ou, tout au moins, des troubles nerveux plus ou moins intenses, traduisant l'atteinte des cordons postérieurs de la moëlle.

Mme L..., dans notre observation n° II, a été examinée pour la première fois à l'occasion d'une paraplégie spasmodique, faisant le sujet d'une clinique de Ramond. Cette paraplégie s'est rapidement améliorée sous l'influence du traitement, mais a présenté des rechutes fréquentes, dès que la thérapeutique n'était pas rigoureusement appliquée.

Nous avons déjà signalé qu'après l'intervention, elle présenta un syndrome neurologique à type pseudo-tabétique.

Dans l'observation n° I, c'est 5 ans après les premières manifestations de l'anémie qu'apparut un tableau de pseudo-tabès anémique, se développant en pleine période de traitement.

Le malade signalé par P.-E. Weil et J. Bernard a présenté également, au cours de l'évolution de son anémie, une ataxie aiguë qui réagit mal au traitement.

Dans toutes les autres observations, on a pu noter, à un moment quelconque de la maladie, des troubles nerveux à type de paresthésies, d'engourdissement, de fourmillements au niveau des extrémités, avec, parfois, des troubles de la marche et une exagération des réflexes tendineux. Donc, sur 8 malades, 8 ont présenté des troubles nerveux, à un degré divers, il est vrai. C'est plus que la proportion habituellement signalée. Hurst estime à 60 % le nombre des anémies pernicieuses compliquées de manifestations nerveuses, Bremer à 40 %, Young à 20 %. Cette fréquence est intéressante à souligner, car on sait que certains auteurs, avec Moutier, soulèvent dans ce cas l'hypothèse de la carence de deux principes gastriques : antianémique et neurotrophique : l'hématopoiétine et la neuropoiétine.

C'est donc sur une anémie de ce type que se grefferait le cancer.

VI.) L'examen physique de ces anémies pernicieuses ne donnera guère de renseignements spéciaux. Il est, le plus souvent, entièrement négatif, mis à part la constatation fréquente d'une grosse rate, mais ne saurait, à aucun moment de l'évolution, attirer plus particulièrement l'attention vers les viscères abdominaux. On note parfois une douleur au palper profond de l'épigastre ou de la fosse iliaque droite, mais il s'agit le plus souvent, alors, de malades aux antécédents de gastro-entérite.

Plus remarquable est l'aspect de la langue. La glossite huntérienne typique n'est pas très fréquente, puisque, d'après Naegeli, on ne la trouve que dans 20 % des cas. Or, chez nos malades, il existait 6 fois sur 8 un état particulier de la langue, qui était dépapillée par places; lisse, rouge vernissée, et douloureuse.

Velde, qui a observé plusieurs cas analogues, insiste sur la constance du signe de Schaumann chez ces anémiques, futurs porteurs d'un néoplasme gastrique. Or, nous avons déjà vu la fréquence avec laquelle ils présentent des troubles moteurs du type pseudo-tabétique. Ceci semblerait confirmer les faits signalés par A.-C. Guillaume, dans le cadre du syndrome glosso-gastro-neuro-anémique.

VII.) L'étude du chimisme gastrique a été pratiquée assez régulièrement chez nos malades. L'anachlorydrie a été constatée de façon quasi-constante. L'acidité totale était, dans tous les cas, très diminuée,

ne dépassant pas 0 gr. 10, et on ne trouvait pas d'acide chlorydrique libre. Il s'agissait toujours d'une anachlorydrie totale, histamino-résistante ou imperceptiblement sensible à l'histamine. Nous verrons, plus loin, que ces faits sont habituels au cours des anémies pernicieuses.

VIII.) L'aspect radiologique de ces cancers est très variable. Dans plusieurs cas, d'ailleurs, les examens répétés de l'estomac ont montré l'intégrité de la muqueuse gastrique, et ce n'est que la vérification anatomique qui fit le diagnostic de néoplasme. C'est ainsi que, dans nos observations I, III et IV, le cancer resta ignoré jusqu'à l'autopsie.

Par contre, chez Mme L... (observ. n° II), comme l'altération de l'état général et les troubles digestifs faisaient suspecter une néoformation viscérale, on multiplia les examens radiographiques, jusqu'à la constatation d'une volumineuse image lacunaire siégeant à l'union du 1/3 supérieur et des 2/3 inférieurs de la petite courbure.

Le siège et l'aspect de l'image sont d'ailleurs très variables. Il existe en effet des figures d'amputation pylorique (VII); d'amputation de la partie moyenne de l'estomac (VI) ; d'images marécageuses du 1/3 moyen de la grande courbure, et même, de linite plastique (VIII).

En résumé, le comportement radiologique de ces néoplasmes est des plus variables, et, à côté d'images typiques, sur lesquelles le diagnostic ne peut guère

hésiter, il existe des aspects trompeurs dont la preuve est difficile à faire.

IX.) Le contrôle gastroscopique, qui est si précieux, n'a pu être pratiqué que chez notre malade n° II. Il a montré, d'une part, une plaque nacrée typique de gastrite atrophique, siégeant immédiatement au-dessus de l'antre gastrique, et d'autre part, au niveau du fer à cheval antral, une masse tumorale, mamelonnée, érodée par places et saignante. Le diagnostic de la double lésion était ainsi évident. On conçoit alors combien il serait utile, chez les biermériens traités, de pratiquer à intervalles réguliers endoscopie et examens radiographiques, qui pourront, à temps, faire porter un diagnostic et permettre l'intervention.

X.) La nature histologique du cancer n'a pas toujours été vérifiée. C'est ce qui rend la réalité de nombreux cas publiés des plus suspects.

Dans les 8 observations que nous présentons, par contre, la pièce anatomique a été contrôlée, soit à l'intervention, soit à l'autopsie. Il s'agissait toujours, incontestablement, de cancers, mais de types histologiques des plus variables. Nous avons observé 4 épithéliomas cylindriques typiques, 1 épithélioma cylindrique, atypique, 2 adéno-carcinomes, et un carcinome lobulé avec, par endroits, un type cylindrique.

Macroscopiquement, les lésions étaient également très différentes : à côté de formes bourgeonnantes, en chou-fleur (observations II, III) ; il existait des cancers

infiltrés, en masse (observation VI); de volumineux néoplasmes ulcérés, envahissant l'antre prépylorique (observation VII) et des formes plus discrètes; petite tumeur bourgeonnante et non ulcérée, s'infiltrant en profondeur, mais respectant le canal pylorique.

Mais, dans tous ces cas, la preuve histologique du cancer avait été faite.

DIAGNOSTIC

La rareté des cas authentiques de cancers de l'estomac apparaissant au cours d'une anémie de Biermer, justifie les précautions dont doit s'entourer le double diagnostic. Chaque élément de ceux-ci, clinique, hématologique, radiographique et gastroscopique, va nous montrer, en effet, que de nombreux symptômes des deux affections sont identiques, et que le passage de l'une à l'autre, ne s'affirmant souvent que par des nuances, doit s'appuyer sur des preuves formelles.

Certes, lorsqu'une anémie pernicieuse, typique, a longuement évolué avant l'apparition de tout symptôme gastrique, que sa formule hématologique ne prêtait à aucune critique, qu'elle a remarquablement réagi à l'hépatothérapie, l'apparition des signes cliniques et radiologiques propres au cancer de l'estomac ne prête guère à l'erreur.

Mais on connaît les difficultés du diagnostic du cancer au début, l'aspect atypique qu'il prend volontiers, le long développement, parfois de certains cancers infiltrés, fait sur lequel on a récemment insisté. C'est dire que les critiques élevées par P.-E. Weil et J. Bernard, et, plus récemment, par Terzani, sur le

bien fondé de nombreuses observations paraissent valables.

Nous allons donc étudier, pour chacune des données cliniques, paracliniques et thérapeutiques, quels sont les éléments de confusion et quelles sont les preuves de diagnostic, entre l'anémie de Biermer et le cancer gastrique, dans leurs différentes formes.

Diagnostic clinique

L'aspect des deux maladies offre souvent beaucoup d'analogies et l'existence d'une forme anémique de cancer de l'estomac depuis longtemps individualisée, vient encore faciliter les erreurs de diagnostic.

I. Les troubles digestifs. — Ils appartiennent au tableau clinique des deux affections. Il est fréquent de voir l'anémie de Biermer débuter et s'accompagner de manifestations dyspeptiques, brûlures d'estomac, lourdeurs post-prandiales, état nauséeux permanent. L'appétit est capricieux. Il est assez souvent diminué et l'on peut observer une anorexie élective pour la viande. Les vomissements ne sont pas exceptionnels, survenant sans cause apparente, le plus souvent, peu de temps après les repas. Les troubles intestinaux, enfin, sont fréquents, et il est habituel d'observer de la diarrhée alternant capricieusement avec de la constipation. Donc, dans l'ensemble, ces troubles digestifs banaux ne sauraient être distingués des manifestations dyspeptiques qui marquent sou-

vent le début du cancer gastrique. Il est classique de dire que ces signes apparaissent chez des sujets n'ayant jamais souffert de l'estomac. Mais, souvent, le début du cancer est trompeur : il évolue pendant des semaines ou des mois, avec des périodes de crises douloureuses de 15 jours à 3 semaines avec des douleurs semi-tardives ou tardives simulant l'ulcère, mais pouvant aussi présenter la banalité des troubles dyspeptiques de l'anémie pernicieuse.

C'est le cas du malade de Terzani (observation n° VIII), qui, longtemps avant qu'on ne mette en évidence une lésion cancéreuse, accusait des troubles gastriques vagues, que l'on ne savait imputer à son anémie, ou a un ulcère possible.

Il est cependant des formes de cancer qui se révèleront plus précocement : le cancer du pylore, du fait de sa sténose, le cancer de l'antre prépylorique, qui entraînera des signes fonctionnels plus intenses.

En fait, on voit que ce n'est guère sur l'apparition de signes cliniques particuliers qu'il faut compter, pour soupçonner chez un biermérien l'apparition d'un cancer. De même, les hémorragies digestives ne sont pas d'une telle fréquence qu'il faille leur accorder une grande valeur.

Certes, l'existence d'une hématémèse doit donner l'éveil, mais la présence de sang dans les selles ne saurait être un argument. D'ailleurs, les hémorragies digestives apparentes, comme symptôme précoce du cancer de l'estomac, ne dépassent pas la fréquence de 3 % ; d'après la statistique de Carnot et Caroli. Et,

par contre, elles ont été signalées assez souvent au cours des anémies pernicieuses.

II. L'ÉTAT GÉNÉRAL est atteint au même titre, dans le cancer et dans la maladie de Biermer. La pâleur, l'anorexie, élective ou non, l'asthénie appartiennent au tableau des deux affections. Théoriquement, ces troubles généraux seraient plus précoces, plus marqués dans l'anémie pernicieuse. Cependant, l'amaigrissement y est considéré classiquement comme tardif. Il est, d'ailleurs, souvent masqué par un certain degré d'œdème. Ce dernier, à siège malléolaire, peut être un signe très précoce de l'anémie. Il s'accompagne constamment de dyspnée, en rapport avec la gravité de la maladie, de tachycardie, de palpitations, d'un léger état subfébrile.

Donc, une atteinte assez sévère de l'état général est en faveur d'un tableau biermérien. Elle n'appartiendrait qu'à une période avancée du cancer gastrique, alors que le diagnostic n'offrirait plus de difficultés. Il est plus intéressant de noter chez plusieurs de nos malades, qu'une nouvelle baisse de poids, une atteinte progressive de l'état général réapparaissent malgré le traitement hépatothérapique. On croit à une rechute de l'anémie. La formule sanguine se montre subnormale, voire même, comme dans l'observation n° VIII, en voie de régénérescence. Ces signes doivent faire soupçonner une complication et rechercher un cancer presque latent.

III. L'EXAMEN PHYSIQUE va-t-il nous apporter des renseignements pour différencier les deux tableaux? Il est de règle qu'il soit entièrement négatif au début du cancer de l'estomac. Trouver un point douloureux épigastrique est chose banale. On a signalé (Carnot et Caroli) la possibilité d'une tumeur précocement palpable. C'est exceptionnel, et ce ne saurait être un signe de certitude, puisque l'on a parfois trouvé, au cours de l'anémie de Biermer, une masse mal limitée, située dans la région pylorique, due, sans doute, à un certain degré d'hypertrophie musculaire, et rétrocédant au cours de l'évolution (Nauer et Muller, Naegeli, Kleeman, P. Harvier).

Enfin, on a parfois trouvé, à l'autopsie de biermériens, des tumeurs gastriques dont la nature bénigne n'a été prouvée qu'histologiquement (Kleeman, Martius, Nothnagel).

Il est fréquent, au cours de l'anémie pernicieuse, de trouver un certain degré d'hypertrophie du foie et de la rate. Le malade observé par Grill (observ. n° V) avait une splénomégalie assez considérable, constatée dès la première poussée.

Plus intéressante est la constatation d'une glossite typique : langue lisse, brillante, dépapillée, avec parfois des éruptions vésiculaires. Les gencives sont souvent gonflées et saignantes, les caries dentaires fréquentes.

Subjectivement, les malades se plaignent de brûlures, qui peuvent être un signe très précoce de la maladie de Biermer. Mais, cette glossite de Hunter,

qui, d'ailleurs, est loin d'être constante, ne saurait être un signe pathognonique, puisqu'elle peut être simulée par des lésions irritatives locales banales.

Jenner, dans son étude sur 181 cas de cancers chez les biermériens a trouvé que les lésions de la langue y sont plus fréquentes que dans les anémies non compliquées. Chez nos malades, nous l'avons observé 6 fois sur 8.

Aussi, nous voyons qu'il ne faut guère compter sur l'apparition de signes cliniques particuliers pour affirmer l'apparition d'un cancer au cours de l'anémie pernicieuse. Ceux-ci sont trop discrets, et au cours d'une rémission de la maladie, doivent commander les examens paracliniques. Ceux-ci vont-ils apporter des preuves formelles ?

Nous allons voir combien, eux aussi, peuvent prêter à discussion.

Diagnostic chimique

L'étude du chimisme gastrique est loin d'apporter un éclaircissement au diagnostic. Dans le cancer au début, Gutmann lui dénie toute valeur. Il peut être bas, le plus souvent il est normal, parfois il est élevé, selon, sans doute, ce qui existait auparavant.

L'anachlorhydrie du cancer a été décrite jadis sur des cancers avancés, mais, dans les stades de début, et surtout dans les cancers ulcériformes, il est fréquent qu'elle n'existe pas.

Il faut attacher plus de valeur à la recherche des hémorragies occultes dans le liquide de tubage, mais, si c'est un appoint important pour le diagnostic, il est rarement précoce.

Aussi, rien n'est moins démonstratif que l'étude clinique du liquide gastrique au cours du cancer.

L'anachlorhydrie, qui, d'après les statistiques récentes, n'existerait d'ailleurs que dans 60 à 75 % des cas dans le cancer, est en effet un phénomène banal au cours de l'anémie de Biermer.

Chez ces malades, une demi-heure après repas d'épreuve, car l'estomac se vide très rapidement, le suc gastrique ramené ne contient ni acide chlorhydrique libre, ni pepsine, ni lab-ferment. Il existe, par contre, une augmentation du mucus. Cette hypo, ou anachlorhydrie qui semble être un phénomène précoce dans l'anémie pernicieuse, est histamino-résistante. Cette résistance, à l'incitation de l'histamine, ne se rencontre pas très fréquemment dans les autres formes d'achylie.

Nous verrons plus loin que, pour certains, c'est par l'intermédiaire de cette achylie connue que surviendrait le cancer de l'estomac (Thiele). Mais les travaux de Castle ont montré qu'il fallait dissocier la fonction hématopoïétique de la fonction digestive, et certains auteurs. Meulengracht, Aubertin, P.-E. Weil conçoivent deux achylies distinctes : celle du cancer de l'estomac, où le déficit porte sur le chlorydropepsie, et celle de l'anémie pernicieuse où manque le principe de Castle.

D'ailleurs, l'achylie peut exister en dehors de ces deux affections : dans l'urémie digestive, dans toute gastrite chronique quelle qu'en soit la cause. Enfin, elle peut se manifester dans des formes frustes d'anémie, caractérisée par une forte hypochromie sans grosse diminution des G. R.

Anémie hypochrome microcytaire, comme la dénomme Schulten, elle s'associe souvent à un dysfonctionnement ovarien (Melocchi), se voit chez la femme avant la ménopause et réagit remarquablement au traitement martial.

Ainsi, l'étude du chimisme gastrique, loin de faciliter le diagnostic, ne fait que l'obscurcir davantage par la constatation d'un symptôme commun.

Diagnostic radiologique

Le diagnostic radiologique ne peut, lui non plus, être établi sans discussion; c'est cependant à la radiologie que revient le rôle fondamental pour le diagnostic d'une lésion à son début. Mais, les cas réels de cancer gastrique étant rares chez les biermériens, il faut user d'une extrême prudence dans l'affirmation radiologique du diagnostic.

Ce n'est naturellement pas sur une image typique lacunaire que l'on pourra discuter, mais celle-ci répond en général à un cancer déjà avancé, et la lésion circonscrite du cancer au début échappe souvent à l'examen, et, tout au moins, demande une technique parfaite.

Enfin, on a récemment insisté sur la fréquence relative d'images cancériformes gastriques chez les biermériens. (Bastecky et Varadi, P.-E. Weil, Mathé, Harvier), et, d'autre part, le comportement radiologique de l'estomac dans l'anémie pernicieuse est rarement normal. Tout ceci ne facilite pas le diagnostic d'une image cancéreuse.

A) Au cours de la maladie de Biermer, s'il est rare de trouver de la dilatation gastrique, par contre, l'examen, après simple ingestion de bouillie opaque, montre assez souvent de l'hypermotilité (G. Cozzutti), avec évacuation rapide. La radiographie des plis montre des images anormales, mais sans rien de caractéristique. Bastecky a insisté sur le polymorphisme très marqué des différentes parties de l'estomac biermérien.

A côté de l'image normale de plissement, il y a des images à plis fins, ou à plis normalement larges, mais aplatis, ou à plis complètement disparus. Le relief peut présenter des plis gros, flexueux, rigides, une image irrégulièrement tachetée, des formations pseudo-polypeuses, une structure granuleuse fine ou grosse. Il n'y a d'ailleurs pas de relations entre l'image radiologique et l'état de la maladie. Enfin, contrairement à l'opinion de Haring, qui trouve des images variables d'un examen à l'autre, Bastecky les a vues assez identiques à elles-mêmes.

B) On sait combien l'examen radiologique doit être minutieux pour diagnostiquer précocement le cancer.

Au point de vue technique, il faut avant tout des clichés nets, précis, détaillés, contrastés, en somme, techniquement parfaits. Les clichés « assez bons » sont dangereux. La radioscopie n'est qu'un moyen de contrôle de la souplesse, de la raideur, de l'évacuation. On peut avoir recours à deux techniques d'examen.

Celle de la réplétion opaque ou de la demi-réplétion, qui montre le mieux les lésions des bords, et qu'il faut préférer à l'examen en couche mince, qui permet l'étude du relief de la muqueuse, ou « par compression dosée », risquant de faire disparaître les images très fines du cancer au début (Gutmann). Les lésions débutantes des faces, par contre, moins fréquentes que celles des bords, demandent l'étude en couche mince. Les images radiographiques du cancer au début appartiennent, suivant Hillemand, à trois types :

infiltrant, c'est l'aspect encastré, l'image en marche d'escalier de Haudek;

ulcérant, dont le signe est la niche;

proliférant en végétant, qui se traduit par une lacune.

Dans la plupart des cas que nous rapportons le cancer était suffisamment avancé pour donner des images plus typiques.

C) Les aspects pseudo-néoplasiques chez les bierméricns, très bien étudiés dans la thèse récente de Mathé, ne seront pas confondus avec des images

caractéristiques de cancer. Mais, un cancer à son extrême début présente des images trop fines, une pathologie radiologique encore trop mal connue, pour ne pas donner prise à l'erreur.

Ces images cancériformes sont très variables d'aspect : tantôt, image lacunaire d'allure plus ou moins nette, tantôt incisure, tantôt amputation pylorique. Il s'agit parfois d'images de rigidité très limitée, ou simplement d'aspect mal défini : contours flous, irrégularité des bords, semblant se rattacher aux aspects infiltrés atypiques de Gutmann.

Il ne faut donc pas compter sur des caractères particuliers, mais noter plutôt le siège, assez constant, de cette image cancériforme : elle siège avec élection dans la région antro-pylorique, du côté de la petite courbure. Enfin, on a insisté sur les caractères d'inconstance, de fugacité, de variabilité de ces aspects (P.-E. Weil et Benzaquen, Chevallier). Ces auteurs ont trouvé un changement de configuration de la lacune aux examens successifs, parfois même au cours d'un examen prolongé. Aussi faut-il demander une exploration radiologique complète, patiente, suffisamment longue, faire répéter les clichés, en prendre en de multiples positions, et surtout, ne pas se contenter d'un seul examen pour affirmer le diagnostic.

Il ne s'agit, en effet, pas ici de lésions nettement pariétales. Mathé les attribue à des compressions diverses, surtout vertébrales, s'exerçant sur un estomac hypotonique. D'autres leur reconnaissent une

pathogénie très différente : hypertrophie musculaire pylorique, spasme prolongé, œdème de la muqueuse. Peu importe. Un fait seul demeure : pour affirmer le cancer, il faut constater une image typique et il faut que cette image soit constante à plusieurs examens, et sur tous les clichés.

On sait, d'autre part, que certains néoplasmes, même à un stade avancé et suffisamment volumineux, ne donnent pas d'images radiologiques : c'est, en particulier, le cas des cancers des faces du corps de l'estomac.

Enfin, la constatation d'un aspect lacunaire constant peut relever d'autres causes. Il peut être dû à un ulcère ancien, à une sténose pylorique tuberculeuse, à la syphilis gastrique dans ses formes sténosantes ou tumorales.

On a insisté récemment sur des images de lacune permanente, réalisées par de la péri-gastrite œdémateuse simple, par de l'épiploïte chronique. Enfin, il ne faut pas méconnaître, en pratique radiologique, la cause d'erreur que peut être le corps étranger de l'estomac : qu'il s'agisse de caillots sanguins, d'aliments récemment ingérés, etc..., Porcher a insisté sur les aspects trompeurs que peut réaliser un excès de mucus dans la région déclive de l'estomac. Or, la gastrite atrophique de la maladie de Biermer, s'accompagne parfois d'hypersécrétion muqueuse (Chevallier, F. Moutier).

Enfin, il faut compter sur la possibilité de tumeurs bénignes au cours d'anémies graves (Gosset, Bertrand et Lœwy, Brodin, Lardennois et Tédesco, Thierny, thèse de Leduc), et surtout de lésions polypeuses, biermériennes, signalées par P.-E. Weil, P. Brocq et F. Eudel; H. Berg, Albrecht; Velde, qui étudia 42 maladies de Biermer, trouva 6 fois des défauts de remplissage, arrondis et bien visibles, qu'il interpréta comme des polypes. Il s'agit parfois de petites encoches, arrondies, d'explication plus difficile. Bergmann, Meulengracht ont fait la même constatation, mais ces aspects avaient disparu à un contrôle ultérieur : ils pensèrent plutôt à une gastrite polypeuse qu'à un polype vrai. Le problème est d'autant plus délicat que ces lésions peuvent subir secondairement une transformation maligne, et que, de ce fait, l'intervention doit évidemment être conseillée.

C'est ce que relate l'observation récente de Harvier, J. Le Melletier et R. Claisse, qui trouvèrent 4 polypes du type adénomateux sur le pylore d'un homme gastrectomisé pour cancer de l'estomac.

La seule radiologie peut-elle, enfin, renseigner sur l'atrophie gastrique des biermériens ? Certains auteurs, par la méthode en couche mince, ont étudié les plis gastriques. Bastecky avait déjà montré le polymorphisme du relief de l'estomac. Depuis, Béclère H. et Moutier F., puis Pape R. ont précisé qu'il n'y avait pas de rapport entre l'épaisseur des plis, vus à la radiographie et l'aspect gastroscopique.

Diagnostic gastroscopique

La gastroscopie, en des mains exercées, aura un intérêt diagnostic de premier ordre, mais ne saurait cependant se substituer à la radiologie. Nous avons vu quelle aide précieuse cette méthode nous avait apportée dans le deuxième cas que nous relatons. Mais les renseignements qu'elle fournit ne sauraient cependant être acceptés sans réserve. Elle montrera, d'une part, la possibilité de la transformation néoplasique en un point quelconque de la muqueuse. Cependant, il faut reconnaître que la gastroscopie en est à son début, qu'elle est encore une méthode d'exception, qu'elle exige une grande habileté technique et qu'il faut interpréter avec prudence les renseignements qu'elle fournit.

Des points, en particulier, peuvent lui échapper, et certains cancers minuscules qui, sur les clichés, se montrent simplement « visibles à la loupe », peuvent rester ignorés. Il n'en reste pas moins vrai qu'elle constituera, à l'avenir, un appoint capital au diagnostic.

I. L'atrophie gastrique, dans l'anémie pernicieuse, est connue depuis longtemps. Mais l'endoscopie n'a fait connaître les altérations de la muqueuse gastrique que depuis une dizaine d'années.

Schindler, le premier, rencontra une plaque atrophique dans une anémie grave. Après lui Gutzeit, Henning et surtout Chevallier et F. Moutier, précisèrent les caractères de cette gastrite atrophique,

qu'ils rencontrèrent, dans 9 cas sur 10 de maladie de Biermer.

L'aspect habituel est celui de l'*atrophie diffuse en aires.*

Sur un fond lisse, rose pâle ou chamois, miroitent des taches nacrées d'éclat très vif. Elles siègent de préférence à la face antérieure, fundique, en amont du pilier antérieur de l'antre, ou sur le versant fundique de ce pilier. Elles sont de contours nets, tranchant sur le reste de la muqueuse, de forme régulièrement ovale ou ronde. Mais on les a rencontrés dans d'autres affections : au cours d'anémies post-opératoires, d'anémies avec hépatite graisseuse éthylique, et dans les formes dégradées de l'anémie que Chevallier a décrit sous le nom de « Métanémies ».

Quoi qu'il en soit, leur constatation, chez un malade anémié, coïncidant le plus souvent avec une achylie, et parfois une glossite type Hunter, est quasi pathognomonique de la maladie de Biermer.

Elles sont de diagnostic relativement facile pour un endoscopiste averti : avec les dépôts pultacés de mucus concrété, des reliquats de bouillie barytée ou bismuthée; de même, avec les taches anémiques dues à une compression extrinsèque, ou à la destruction de la sous-muqueuse par une tumeur bénigne.

De même, on ne les confondra pas avec certaines lésions blanchâtres, en relief, de la muqueuse : leucogastrie par épithélite proliférante, lichen, leucoplasie, enfin avec les cicatrices d'ulcère, à contour

irrégulier, siégeant au centre d'une zone plus ou moins foncée.

Cette lésion, comme dans le cas de P.-E. Weil et Benzaquen, peu coexister avec une atrophie zonaire.

Mais il est d'autres aspects de l'estomac biermérien à la gastroscopie.

Il s'agit parfois d'une atrophie diffuse modérée, donnant à la muqueuse un aspect lisse, avec disparition des plis, visibilité vasculaire et fragilité muqueuse. Mais cet aspect n'a rien de caractéristique et se rencontrerait au cours d'autres anémies.

Enfin, si la maladie de Biermer évolue depuis longtemps sans traitement, l'atrophie gastrique devient extrême. La muqueuse rigoureusement lisse donne à l'estomac un aspect vernissé, scintillant, d'un blanc éclatant, contrastant avec une capacité et un tonus normal. Il est très intéressant de suivre l'évolution endoscopique de la maladie sous l'influence du traitement. La muqueuse va se réparer en même temps que s'améliore l'état général et se transforme la formule sanguine. Les plaques nacrées prennent un aspect terne ou mat, leurs contours deviennent imprécis, et se fondent avec la muqueuse voisine. Mais, surtout, il apparaît une hyperplasie épithéliale au centre des anciennes aires nacrées, foisonnement épithélial qui donne à la plaque un aspect cailleboté, parfois même presque végétant.

Mais cet aspect de guérison n'est pas constant, et Chevallier et Moutier insistent sur ce point, que si un biermérien apparemment guéri conserve des plaques

nacrées, une rechute est imminente. Seules, sont valables les rémissions qui s'accompagnent d'un retour de la muqueuse à l'état normal.

Nous voyons la valeur pronostique de la gastroscopie au cours de l'évolution d'une anémie. On conçoit donc que, sachant maintenant la possibilité du développement d'un cancer chez ces malades, on doive s'attacher à déceler un aspect précoce de transformation maligne de la gastrite atrophique.

Est-ce facile ? Gutmann dit qu'il n'a jamais vu faire un diagnostic gastroscopique précoce de cancer.

D'autre part, le gastroscope, même l'appareil demi-flexible de Schindler, ne peut explorer tout l'estomac, et deux zones sont pratiquement inabordables : la partie la plus déclive de la grande courbure, et la région sous-angulaire de la petite courbure.

Certes, l'endoscopie qui montrera un aspect bourgeonnant ou ulcéreux, ou une infiltration en masse de la muqueuse ne saurait prêter à confusion. Mais Moutier a insisté sur la difficulté de reconnaître les formes infiltrantes sous-muqueuses au début.

Le signe capital en serait « la rigidité localisée », siégeant sur une zone bosselée, ou, au contraire, rétractée.

Mais il s'agit là d'une nuance délicate de l'examen que seul un technicien consommé peut reconnaître. Il s'ensuit que la gastroscopie, tout en gardant sa valeur, ne saurait, par un résultat négatif, éliminer le cancer au début.

Il n'en reste pas moins qu'il est très intéressant, chez un malade suivi et traité, comme dans notre observation II, de voir se succéder, ou coexister, les aspects de la gastrite atrophique et du cancer.

C'est ainsi que Chevallier René, a vu, endoscopiquement, chez un homme de 52 ans, présentant un syndrome d'anémie pernicieuse, d'une part, un état atrophique de la muqueuse du fundus à type biermérien, d'autre part, une lésion néoplasique de la muqueuse antrale, qu'il vérifia radiologiquement.

Diagnostic hématologique

Si les observations d'anémie de Biermer compliquées de cancers gastriques ont paru se multiplier ces dernières années, il semble qu'il faille faire une réserve sur la valeur du diagnostic hématologique. Nombre d'auteurs, d'après P.-E. Weil et J. Bernard, ont appelé anémie de Biermer un état anémique, certes, mais où le taux de l'hémoglobine, l'existence de mégalocytose n'étaient pas suffisamment précisés. Comme, d'autre part, dans certaines observations, l'apparition du cancer a suivi de trop près le début de l'anémie, on conçoit la nécessité de s'entourer de preuves hématologiques certaines pour éliminer entre autres, la forme anémique du cancer de l'estomac. Le diagnostic n'en est pas toujours aisé, du fait de la possibilité de coexistence de l'anémie avec une métastase de la moelle osseuse. De plus, certains

auteurs n'admettent pas une séparation absolue des deux formes d'anémie.

Etudions les formules sanguines de l'anémie de Biermer et du cancer gastrique à forme anémique, et voyons si l'apparition d'un néoplasme de l'estomac peut, comme beaucoup l'ont décrit, modifier le sang des bierméríens.

Naegeli a, depuis longtemps, défini l'anémie de Biermer comme une anémie hyperchrome, caractérisée par la réversion de l'hématopoïèse vers le type mégaloblastique embryonnaire.

Le nombre des globules rouges est abaissé, de façon plus ou moins considérable ; l'hémoglobine, également, mais proportionnellement moins. Il en résulte une hyperchromie, avec augmentation de la valeur globulaire.

La morphologie sanguine est profondément troublée; il y a anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, anisochromie. Le volume moyen des hématies est augmenté, la courbe de Price-Jones est déviée à droite. Mais surtout, il existe de la mégalocytose. Il existe des hématies nucléées, qui sont de deux sortes: normoblastique et mégaloblastique. Les mégaloblastes, qui sont, pour la plupart des auteurs, l'élément capital de l'anémie de Biermer, n'apparaissent toutefois souvent qu'au moment des crises graves de déglobulisation. On rencontre également, parfois, dans le sang des bierméríens, des hématies ponctuées, à granulations basophiles, et des réticulocytes, ou hématies granulo-filamenteuses.

La série blanche est modifiée: le nombre total des leucocytes est toujours diminué, et cette diminution se fait essentiellement aux dépens des granulocytes. Les polynucléaires neutrophiles sont diminués, à noyau hypersegmenté. Le pourcentage des monocytes est également abaissé, et l'on trouve souvent des formes jeunes, à noyau segmenté.

Par contre, il y a une lymphocytose nette, sans modification morphologique. De même, la réaction myélocytique est constante : augmentation des métamyélocytes et apparition de myélocytes, ou même de promyélocytes ou parfois même de cellules souches.

Enfin, classique depuis Hayem, il existe une thrombocytopénie; les plaquettes augmentant parallèlement au nombre des G. R., après institution de l'hépatothérapie. Mais Denys, de Louvain, a montré que cette diminution des plaquettes est sans valeur pour différencier ce type d'anémie des autres anémies macrocytiques.

Au point de vue plasmatique, le fait principal est l'élévation de la bilirubinémie qui traduit l'hyperhémolyse. Cette recherche est importante pour différencier l'anémie de Biermer des anémies aplastiques, où la bilirubine reste normalement élevée.

Tel est l'aspect habituel du sang à la période d'état de la maladie de Biermer.

Tout différent est le tableau classique de l'anémie du cancer de l'estomac latent, tableau qu'ont fixé Hayem et Marcorelles. Il y a diminution variable du

nombre des hématies, moins marquée peut-être, dit Aubertin, que dans l'anémie pernicieuse idiopathique. La valeur globulaire est diminuée, tout au moins pour certains auteurs, puisque d'autres l'ont vu normale ou même augmentée. Chevallier croit que toute anémie qui tend à la réparation devient hyperchrome; de même Parmentier et Chabrol. Mais l'opinion habituelle est que cette anémie est hypochrome. Il y a poïkilocytose nette et surtout tendance nette à la microcytose. L'apparition d'hématies nucléées est fréquente, et, à un taux élevé, doit faire penser à l'atteinte de la moelle osseuse.

La coagulation est normale, le nombre des plaquettes aussi. Par contre, on note une tendance nette à la leucocytose, « symptôme habituel des cancers viscéraux (Aubertin); leucocytose avec polynucléose modérée. Plus rare est la présence de cellules anormales, en particulier de myélocytes. Un traitement ferrique intensif peut, momentanément, modifier l'anémie néoplasique, par l'augmentation du diamètre globulaire, et, parfois, par un certain degré de réaction myéloïde (Wilkinson).

Au total, dans la majorité des cas : hypoglobulie, hypochromie et leucocytose nette. Fleys, dans sa thèse, a insisté sur l'absence de formule hématologique spéciale, et a noté, cependant, qu'on ne voyait habituellement pas de mégaloblastes.

Cependant, beaucoup d'auteurs ont décrit, au cours du cancer de l'estomac, des anémies hyperchromes mégalocytiques avec grosse réaction myéloïde : Méné-

trier et Aubertin, Parmentier et Chabrol, Labbé et Balmus ; d'autres vont même jusqu'à signaler des anémies hyperchromes mégaloblastiques (Zadek, Bock, A. Cain et Olivier), et trouvent que le diagnostic est impossible avec une anémie biermérienne.

Nous garderons cependant comme la plus logique, l'opinion de P.-E. Weil et Chevallier qui voient dans la mégaloblastose et dans l'hyperchromie des caractères assez fréquents, dans l'anémie pernicieuse, pour être distinctifs. Le problème est, enfin, compliqué par la possibilité d'une métastase à la moelle des os. Signalée depuis longtemps par Epstein, étudiée par Frese, Schleip, Niclot, Parmentier et Chabrol, Rieux et plus récemment par Labbé, Marchal et Balmus. Cette forme de cancer semble survenir chez des sujets assez jeunes: elle évolue sans aucun symptôme gastrique, et son tableau clinique est surtout marqué par la fréquence des hémorragies, l'importance des douleurs osseuses, des œdèmes, de la splénomégalie, la rapidité, enfin, de son évolution.

La formule hématologique est bien spéciale : l'anémie est intense, hyperchrome, riche surtout en hématies nucléées. Il y a hyperleucocytose et réaction myéloïde intense. La plaquettose est normale. En un mot, elle est très difficile à distinguer d'une anémie de Biermer, même par l'étude du myélogramme.

Cet examen, en effet, pourra donner d'utiles renseignements : pratiqué à la période d'état, avant toute thérapeutique, il donne une image extrêmement caractéristique. En bref, il montre « la dispa-

rition presque totale de l'érythropoïèse secondaire, la diminution considérable de la granulocytopoïèse primordiale », au point que celle-ci est représentée par 50 à 75 % environ des éléments nucléés de la moelle. Outre les érythroblastes, qui permettent à eux seuls le diagnostic d'anémie de Biermer, on trouve divers éléments de la série blanche, jeunes ou peu différenciés tantôt, simples cellules réticulo-endothéliales, tantôt des cellules de la lignée médullaire, à type « myéloblastes ».

Dans l'anémie du cancer gastrique, au contraire, en l'absence de propagation osseuse, on note une réaction normoblastique, et surtout l'absence de mégaloblastes (J. Mallarmé).

Enfin, un dernier procédé d'examen est l'étude du splénogramme. Introduit par Paolo Introzzi, mis au point par P.-E. Weil, Isch-Wall et S. Perlès, il montre une mégalocytose plus intense et plus nette encore que dans le sang, avec réaction mégaloblastique, constante et typique de l'affection, même dans les cas où n'apparaissent pas de mégaloblastes dans le sang.

En résumé : il faut penser à une anémie de Biermer devant une formule d'anémie hyperchrome, mégalocytaire et mégaloblastique.

L'anémie pernicieuse, ainsi conçue, est-elle compatible avec une hypochromie, voire avec le type banal d'une anémie secondaire? Il n'est pas douteux que, malgré la persistance d'une morphologie classique, la valeur globulaire puisse tomber au-dessous de

l'unité. On l'a observé au cours de régénérations rapides. Naegeli l'a constaté après splénectomie. Il existe des cas qui, après un premier stade d'anémie à type secondaire, ont évolué vers l'anémie pernicieuse.

L'apparition du cancer, au cours d'une anémie biermérienne en période de rémission, peut-elle modifier la formule sanguine? Si nous nous en rapportons à nos observations, on constate :

1° Que la formule rouge ne subit que peu de modifications. Cependant, certains auteurs, au contraire, ont vu le cancer transformer l'anémie :

en une anémie normoblastique (Sonnenfeld);
en une anémie hypochrome (Weinberger).

2° Par contre, il n'est pas rare de voir la leucopénie habituelle faire place à une leucocytose modérée, signe fréquent des néoplasies viscérales.

Diagnostic thérapeutique et évolutif

L'effet du traitement anti-anémique, non seulement sur la formule sanguine, mais sur l'aspect clinique et gastroscopique de la maladie, va être d'un appoint sérieux pour le diagnostic.

En effet, à côté de l'évolution irrégulière, avec alternatives d'améliorations et de rechutes de la maladie de Biermer, le cancer gastrique à forme anémique, très longtemps latent et méconnu, va, dès qu'il s'est révélé cliniquement, avoir une évolution

progressive et rapide. Est-ce à dire qu'il ne réagira aucunement à l'hépatothérapie ?

En fait, on a pu voir des rémissions, mais de peu de durée (Willkinson, Carnot et Caroli) et qui ne sont pas aussi complètes que dans l'anémie de Biermer.

Sous l'influence d'un traitement bien conduit, associant au besoin à l'hépatothérapie (foie de veau cru et extraits hépatiques), des préparations de muqueuse gastrique et des complexes vitaminiques, le malade présente une crise réticulocytaire entre le cinquième et le huitième jour. Cette crise permet d'affirmer que le chiffre des G. R. augmentera, et elle confirme indirectement le diagnostic d'anémie de Biermer. Il est bon, également, d'étudier pour suivre les effets du traitement, la courbe de bilirubinémie indirecte, l'urobilinurie, et la vitesse de sédimentation globulaire.

Quand les tests d'efficacité ne se produisent pas, c'est qu'il s'agit le plus souvent d'une anémie secondaire. Il existe, en effet, très peu de cas authentiques d'anémies biermériennes hépato-résistantes (Labbé). La plupart des échecs sont dus à une mauvaise application du traitement.

Parallèlement à l'amélioration sanguine, on constate une sédation très nette des troubles généraux et fonctionnels. La glossite disparaît. Par contre, l'achylie persiste le plus souvent (Minot et Murphy). Nous avons déjà vu la valeur pronostique de l'étude gastroscopique. Un biermérien, apparemment guéri,

qui conserve une gastrite atrophique, doit reprendre son traitement.

Nous avons vu combien le diagnostic de la double lésion peut être délicat, et quels en sont les éléments. Etudions maintenant les différentes conceptions pathogéniques que l'apparition d'un cancer gastrique au cours d'une anémie de Biermer a pu soulever.

PATHOGÉNIE

Les observations de cancer gastrique survenant au cours de l'évolution d'une maladie de Biermer se sont multipliées ces dernières années. Réserves faites d'un diagnostic posé trop hâtivement, sur des preuves hématologiques incertaines, il n'en reste pas moins une quarantaine de cas authentiques. Et ceux-ci datent d'une dizaine d'années. A quoi attribuer cette fréquence nouvelle ? Faut-il parler d'une recrudescence des cas d'anémie pernicieuse et de cancer ? Les statistiques, plus ou moins récentes, de Schaumann, Jedlicka, Cabot, semblent le prouver. C'est aussi l'avis de Binsvanger, à la clinique de Curschmann. Mais il est plus logique de penser que l'hépatothérapie, allongeant la durée de la maladie, permette la survenue de complications nouvelles, et, parmi celles-ci, de cancers, faisant de celui-ci, comme l'a dit P.-E. Weïl, la « complication d'avenir » de l'anémie, de Biermer.

S'agit-il d'une simple coïncidence ? comme l'ont défendu Weinberg F., Naegeli, et, plus récemment, Birger Strandell, Wilkinson, Lenhartz et S.-A. Westra. Ces auteurs pensent que l'évolution successive des

deux affections n'est due qu'au hasard et à la fréquence des cas observés, surtout pour le cancer. L'âge moyen, d'après la statistique de Wilkinson sur 370 cas est le même ; soit 56 cas chez l'homme, 49 chez la femme. Mais, dans ce cas, il est curieux de constater que, sur les 28 cancers consécutifs à une anémie pernicieuse qu'il rapporte, on trouve 78,5 % de localisation à l'estomac. En effet, d'autres néoplasies que le cancer gastrique ont été décrites au cours de la maladie de Biermer.

Wilkinson a vu 2 cancers de l'utérus, 1 cancer pharyngé; Jenner, sur 181 cas étudiés, 1 cancer de l'utérus; J. Groen, étudiant 115 anémies pernicieuses, a trouvé 3 localisations non gastriques : une à l'utérus, une au sein, une au poumon.

Il est d'autres observations de cancer extra-gastrique, mais elles sont rares. Il semble qu'il y ait là plus qu'une coïncidence. Il apparaît donc comme vraisemblable que l'anémie pernicieuse favorise l'apparition du néoplasme et sa localisation gastrique. Rambach, de ses observations anatomo-cliniques à Leipzig, conclut à une prédisposition plus grande « Erhöhte Bereitfchaft », dans l'anémie pernicieuse, au développement du cancer de l'estomac.

Et l'on peut se demander s'il ne faut pas chercher dans les signes digestifs de la maladie de Biermer l'élément déterminant ou tout au moins favorisant, du processus de malignité. Ces signes sont, les uns, d'ordre clinique, achylie, diminution ou disparition du principe antianémique de Castle; les autres, d'or-

dre anatomique, bien qu'à l'origine probable des faits précédents : c'est la gastrite atrophique. Chacun d'eux a été envisagé dans la conception pathogénique des cancers chez les biermériens. Nous les étudierons tour à tour.

L'achylie

La coïncidence fréquente de l'achylie gastrique avec les diverses formes d'anémie est connue depuis longtemps. Gravitz, il y a plus de 30 ans, soulignait déjà les rapports de l'achylie et de l'anémie pernicieuse. Mais, de même qu'il existe des achylies sans modifications sanguines, on sait que l'on peut rencontrer des anémies de Biermer avec une secrétion normale d'acide chlorydrique et de pepsine. Ces faits ont été signalés par Knud Fader dans 5 cas, par Stockton 6 fois sur 24, par B. Strieck dans 2 cas sur 165, par Michelli 7 fois sur 21. Rappelons les constatations identiques de Friedenwald et Morrisson, Lichty, Cabot, Levine et Ludd, Taubmann, W. Willerbrandt, Straus, Scheidel, et Singer. Plus récemment, R. Debré, J. Marie, M. Lamy et G. Ledoux-Ledard sont revenus sur ce point et ont montré que l'absence d'acide chlorydrique et de pepsine n'était pas un fait constant.

Quoi qu'il en soit, la plupart des auteurs sont d'accord pour considérer l'achylie comme très fréquente dans l'anémie pernicieuse. Morawitz n'a jamais

trouvé d'acidité libre dans 400 cas de maladie de Biermer. Pour Naegeli, elle existe dans 98 % des cas. Jenner, plus récemment, ne l'a trouvée qu'une fois sur 181 malades.

Cette achylie anémique possède un caractère propre : elle résiste à l'injection d'histamine. Cette résistance à l'incitation histaminique ne se rencontre pas très fréquemment dans les autres formes d'achylie. C'est ainsi que Kaznelson, Reimann et Weiner ont décrit sous le nom d'« anémie chlorotique achylique » une maladie bien caractérisée : anémie hypochrome, de longue durée, s'accompagnant d'œdèmes, de troubles nerveux semblables à ceux de la maladie de Biermer, et de modifications particulières des ongles (koïlonychie). L'achylie, constante, cède en général à l'action de l'histamine. Cette anémie hypochrome microcytaire (Schulten) réagit remarquablement à la thérapeutique ferrique. Cependant, de fortes anémies hypochromes achyliques, qui existent depuis un temps assez long, sont souvent totalement réfractaires à l'histamine. Il n'y a donc guère de différence dans l'élaboration de l'acide chlorhydrique et de la pepsine, entre les anémies hyperchromes et les anémies hypochromes achyliques.

Ainsi, la présence d'acide chlorydrique libre est un argument contre le diagnostic d'anémie pernicieuse. L'achylie persiste, même pendant les rémissions. Jones a trouvé l'achylie, dans un cas, 17 ans après la première atteinte d'anémie. Brauch la trouve dans 5 cas régulièrement traitées par l'hépatothérapie.

De même, il ressort de nombreuses observations que l'achylie précède souvent l'apparition des premiers signes cliniques de l'anémie ; et sans doute, mais cela n'a pu être prouvé, celle des stigmates sanguins.

Hurst l'a constaté 12 ans avant la maladie de Biermer, Faber, 10 ans; Sturtevant, 14 ans. Riley l'a vu préexister de 4 à 25 ans; Conner de 2 à 18 ans. Strandell, dans 117 cas d'anémie pernicieuse, a pu constater 21 fois l'apparition d'achylie avant tout autre signe, et cela, des années auparavant. Sur ces constatations, on s'est demandé si achylie et anémie étaient congénitales et transmissibles, et si elles avaient un caractère familial.

Il est constant de trouver de l'anacidité chez les membres d'une même famille. Martinez, Cohn, Dorst, Weinberg, Mustelin en ont multiplié les observations. Sans conclure que l'anachlorydrie, elle-même, soit héréditaire, ils pensent qu'il y a une tendance héréditaire à son développement ultérieur.

De même, le caractère familial de l'anémie pernicieuse est depuis longtemps prouvé. Nous avons déjà cité les cas décrits par Barker, Gram, Dorst, Meuleugracht, Hurst, Tscherning, Gulland et Goodall, et rappelé l'histoire de la famille étudiée par Borovanska-Feklova.

Et c'est ainsi, qu'avec P.-E. Weil, plusieurs auteurs ont parlé d'un « terrain achylique familial », sur lequel, nous le verrons tout à l'heure, pouvait se développer soit l'anémie, soit le cancer. Pour W. Ha-

rings, l'achylie gastrique serait un phénomène d'origine constitutionnel.

Bremer a parlé de l'anémie pernicieuse comme d'une maladie de carence héréditaire.

Il est un point, également très intéressant à étudier, c'est celui de savoir si l'achylie de l'anémie pernicieuse peut exister en dehors des modifications anatomiques. C'était l'avis de Eichhorst, Koch, Martius, Ricker, Weinberg, c'est celui de Haring qui emploie le terme d'achylie dans un sens purement clinique, en cas d'absence d'HCl, de pepsine et de ferments, au même titre qu'achylie pancréatique ne signifie qu'absence de secrétion pancréatique. Thiele, lui, pense qu'une achylie ne peut se manifester que par la destruction du parenchyme glandulaire, dans le décours d'une gastrite chronique. Il s'appuie sur les statistiques de Lubarsch et Borchardt qui ont trouvé des modifications marquées de la muqueuse gastrique dans 80,5 % des cas d'achylie, et sur les constatations analogues de Gutzeit et Teitge, Henning, Moutier. Il ne conteste cependant pas que l'achlorhydrie puisse être, dans des cas très rares, la manifestation primaire, la gastrite lui succédant.

Notons d'ailleurs que, bien qu'on ait dit que les achlorhydriques normaux étaient toujours légèrement anémiques, tous les malades achyliques ne deviennent pas anémiques. Bloomfield et Polland ont pu suivre durant 7 années 43 achylies ayant persisté après histamine, sans constater le moindre retentissement gastrique.

De toutes ces considérations, nous voyons que si l'achylie est un symptôme fréquent de la maladie de Biermer, il n'est cependant pas possible de la retenir comme un élément indispensable au diagnostic. Il serait plus intéressant de préciser si la survenue du néoplasme s'est toujours produite sur un estomac achylique. Zancan prétend que tous les biermériens qui devinrent néoplasiques eurent de l'anachlorhydrie gastrique.

Il est cependant curieux de constater que les observations d'anémies graves, hypochromes d'ailleurs, rapportées dans certaines lésions de l'estomac telles que les hernies diaphragmatiques (Nobécourt, Bernheim, Grenet, A. Cain, R. Cattan et R. Claisse), ne s'accompagnaient pas d'insuffisance secrétoire de l'estomac. Il faut donc reconnaître qu'il y a dans l'anémie de Biermer une gastrite d'un type très spécial.

L'achylie a également été décrite, avec les réserves que nous avons déjà signalées, au cours du cancer gastrique. Elle existe, en tout cas, à part les cas rares de cancers succédant à un ulcère, presque constamment dans les néoplasmes avancés.

Par analogie, certains auteurs ont cru trouver là un facteur capital à la base des deux affections. C'est l'avis de Schaumann et Saltzmann, c'est l'opinion de Thiele, s'appuyant sur la conception de Konjetzny, pour lequel le cancer se développe toujours sur un « terrain inflammatoire », c'est-à-dire de gastrite.

Veale, Alexander et Porges ont publié des cas où l'anachlorydrie était manifestement le premier stade du cancer de l'estomac.

Cependant, R. Poeschel a étudié le fonctionnement de l'estomac chez des sujets âgés, mais sains. Il a constaté une augmentation de l'achylie avec l'âge, accompagnée d'hypermyxie, manifestations probables de gastrite chronique. Seidelin, bien avant lui, et Oliver et Wilkinson avaient déjà souligné ce fait. Cette fréquence plus élevée avec l'âge est peut-être, pour ces auteurs, une explication des rapports entre achylie, gastrite chronique et cancer.

Enfin, de même qu'un facteur constitutionnel semble jouer pour l'anémie pernicieuse, le caractère héréditaire du cancer paraît aujourd'hui probable. Les observations sont nombreuses, où, dans une même famille, on voit alterner anémie pernicieuse, gastrite achylique et cancer de l'estomac. L'une est particulièrement démonstrative : c'est celle de la famille étudiée par Borovanska-Felklova : où le frère est mort d'un cancer de l'estomac, le fils aîné présentait un tableau typique d'anémie pernicieuse et il est mort, porteur d'un cancer gastrique. Trois autres fils sont achyliques, et deux d'entre eux ont une anémie pernicieuse.

De nombreux auteurs ont insisté sur ce rôle important du facteur héréditaire constitutionnel, et montré que, dans une même famille, pouvait se transmettre la vulnérabilité de la muqueuse gastrique.

Pour Bauer et Aschner, il faut admettre, à côté d'une diminution de la valeur secrétoire de l'estomac, une prédisposition héréditaire au néoplasme. C'est également l'avis de Schaumann, Grawitz, Türck, Paltauf, Eppinger, et plus récemment de Thiele, qui a publié le cas intéressant d'une famille, où, en 3 générations, sur 13 personnes, il a trouvé 2 cas d'anémie pernicieuse, une anémie à allure hypochrome. Beaucoup étaient achyliques.

Doit-on accorder une grande valeur à l'achylie dans les rapports pathogéniques entre les deux affections ?

Si le foyer responsable des processus anémiques cryptogénétiques est *actuellement* considéré comme siégeant sur la muqueuse stomacale, il n'en reste pas moins vrai que l'achylie n'est qu'une manifestation coexistante. Le parallélisme est loin d'être total, entre la sécrétion d'HCl et de pepsine, d'une part, et la présence de facteur intrinsèque, d'autre part. Et l'analogie qu'on établit entre l'achylie du cancer et l'achylie de la maladie de Biermer n'est sans doute qu'apparente. Le déficit, dans le cancer, porte surtout sur l'acide chlorydrique et la pepsine, alors que dans l'anémie, le fait majeur paraît bien être l'absence du principe de Castle.

Principe de Castle

La diminution, ou même l'absence du principe antipernicieux de Castle, est en effet un facteur essentiel de la pathogénie de l'anémie de Biermer. Nous savons, depuis les travaux de Castle, remontant à 1929, que l'estomac humain normal fabrique un ferment, auquel cet auteur a donné le nom d' « intrinsic factor », et que nous appelons le principe, ou ferment de Castle. La nature de cette substance est encore mal élucidée. Pour les uns, il s'agit d'une hormone, pour les autres, d'un corps résultant de l'action d'une enzyme sur les albumines et dont la nature clinique est encore indéterminée. Donc, dans la maladie de Biermer, il y a carence de cette substance. Ce fait est indépendant de l'achylie, car, ainsi que l'a montré Castle, puis Karl Singer, chez les sujets achyliques, indemnes de toute anémie, ou atteints de chloranémie, le suc gastrique garde son pouvoir activant. Il est, d'autre part, précoce, au point que Carnot et Rambert, dans leurs études sur la recherche du principe antipernicieux dans le suc gastrique, par la réaction réticulocytaire des rats blancs, de Singer, vont jusqu'à soulever l'hypothèse que l'absence du principe de Castle dans le suc gastrique permettrait un diagnostic précoce de l'anémie pernicieuse, avant l'apparition des stigmates sanguins.

Mais ici encore, on ne peut espérer trouver l'explication du problème. En effet, le principe de Castle

est fonction de deux facteurs: l'un extrinsèque, d'origine alimentaire, l'autre intrinsèque, fourni par l'estomac lui-même. Or, la résection importante de cet organe ne détermine pas obligatoirement l'anémie hyperchrome.

On a beaucoup étudié les effets de l'extirpation gastrique pour mettre en évidence l'action de l'estomac sur l'hématopoièse. Tous ces travaux ont montré la fréquence des anémies hypochromes et la rareté de la régression du sang vers le type macrocytaire.

Les gastrectomies totales, bien étudiées par Morawitz, sont des opérations exceptionnelles et meurtrières. Elles sont très souvent à la base d'anémies graves, fréquemment à type hyperchrome mégalocytaire. Mais la pathogénie en est discutable, car ces résections étendues sont faites le plus souvent pour un cancer, et l'anémie peut alors être due à une métastase osseuse inconnue. Par contre, la gastrectomie totale chez les divers animaux entraîne presque toujours une anémie hypochrome, microcytaire (Aron et Bauer, Gutzeit, Merklen et Israël, Frölich et Jaulö). Fontès l'attribue à un défaut d'absorption du fer. Par contre, Bence a reproduit une anémie pernicieuse par gastrectomie, chez le porc.

Les résections gastriques partielles montrent généralement une anémie hypochrome. Les gastrectomies habituelles comprennent cependant la portion fundique, qui est la zone acide de l'estomac, et la portion antrale, qui contiendrait l'hormone déclanchant la réaction acide du fundus (Edkins, Meuleugracht).

Elles sont souvent suivies d'achlorydries, mais très inconstamment d'anémie. C'est que, comme l'ont montré P. Chevallier, Polland, Moschowitz, Allodi, il n'est pas possible d'établir un rapport entre la composition chimique du suc gastrique et les modifications hématologiques.

Il est rare que l'anémie soit très prononcée. Elle est le plus souvent latente, marquée seulement dans 10 % des cas. Et, dans ces formes, il s'agit presque constamment d'anémie hypochrome, avec tendance à la diminution du diamètre moyen des hématies. Elle s'accompagne rarement de glossite ou de signes neurologiques. Elle réagit mal aux extraits hépatiques, mais admirablement à la thérapeutique par le fer. (K. Faber, P. Merklen, L. Israël et F. Froelich.)

Il est exceptionnel d'observer des anémies du type biermérien (Dennig, Vaughan, Goldham, Fasiani et Chiatinello, Denéchau et Gaignard). Il s'agissait plutôt d'anémies hémorragiques, avec temps de saignement très prolongés, voisines des anémies malignes intermédiaires de Chevallier.

Finsterer, dont l'expérience de la gastrectomie est immense et déjà ancienne déclare n'en avoir jamais rencontré. Récemment encore, M. Brulé, P. Hillemand et P. Louysias, sur 90 malades opérés de gastrectomie pour ulcères gastro-duodénaux n'ont pas rencontré un seul cas d'anémie pernicieuse.

D'ailleurs, chez l'animal, les résections partielles ont donné des résultats identiques. (Pétri, Vlados.) Et même, les résections totales associées à l'exérèse

partielle du duodénum (Silberstein et Hauswrith, Busch) entraînent une anémie aiguë, mais non hyperchrome et non mégalocytaire. La méthode des résections ne permet donc pas d'affirmer le rôle physiologique du facteur antipernicieux gastrique.

Il n'est donc pas possible d'établir une relation formelle entre le défaut de secrétion du principe de Castle, à lui seul, et l'anémie, de même qu'entre l'anémie et la genèse du cancer.

Mais si la pathologie fonctionnelle ne peut résoudre le problème, l'anatomie pathologique est, croyons-nous, capable d'en éclairer les données.

Gastrite chronique

L'interprétation la plus logique nous paraît être celle qui fait intervenir la notion des états précancéreux, et qui donne un rôle important aux atrophies et aux cicatrices tissulaires.

Il est possible, croyons-nous, d'appliquer cette théorie à l'atrophie gastrique de la maladie de Biermer. Cette atrophie gastrique est maintenant bien connue, dans sa fréquence comme dans son aspect. Entrevue par Morgagni, signalée par Augustin Flint en 1863, elle fut décrite avec preuves histologiques à l'appui par Fenwick en 1870. Dès cette époque, prit naissance la théorie qui considère l'atrophie gastrique comme la cause même de l'anémie (Brabazon, Nolen, Jurgens). Plus récemment, les rapports unissant l'atro-

phie gastrique aux manifestations anémiques furent discutés. Alors que, pour Hayem, l'atrophie gastrique crée un état de moindre résistance et prédispose à l'anémie, pour Knud Faber et Bloch, pour Strauss, la lésion gastrique est secondaire à l'anémie. Cependant, Einhorn pense que les deux phénomènes relèvent d'une étiologie commune, et, à cette opinion se rallient G. Lion et son élève Français (Thèse de Paris, 1906).

Avec Schindler, Gutzeit, Henning, P. Chevallier et Moutier ont bien décrit la gastrite atrophique de l'anémie de Biermer. Pour l'endoscopiste averti, l'aspect est très caractéristique, de cette muqueuse présentant une atrophie diffuse, avec des aires nacrées, renvoyant la lumière sous forme de plages brillantes. Ces taches siègent de préférence sur la face antérieure fundique, en amont du pilier antérieur de l'antre, ou sur le versant gastrique de ce pilier. Moutier a montré que, sous l'influence de l'hépatothérapie, la muqueuse perd ses plaques nacrées et prend le type diffus, banal, des anémies hypochromes, alors qu'une rechute ou l'aggravation de la maladie, s'accompagne de la persistance des plaques atrophiques.

Hertzberg, qui a bien étudié les modifications histologiques de la muqueuse gastrique au cours de l'atrophie biermérienne, a trouvé des lésions qui se rapprochent beaucoup des transformations carcinomateuses, et de la gastrite précancéreuse, dont l'existence a été soutenue depuis longtemps par Aschoff, Konejtzny, Ménétrier. Il s'agit alors d'une gastrite

anarchique, avec tendance proliférative et myxorrhéique, alternance de zones d'atrophies et d'hypertrophies.

L'atrophie, en particulier, altère les glandes et l'épithélium, avec retour à des formations peu différenciées.

Non seulement, la « muscularis mucosæ » présente des proliférations épithéliales hétérotopes, mais la sous-muqueuse est également atteinte. Lubarsch, et avec lui, Hallas, Beitzke, Mathie, Kaufmann et Henke, pensent qu'à partir de lésions de ce genre, il peut y avoir transformation carcinomateuse.

Magnus H.-A. et Ungley C.-C., qui ont bien étudié l'atrophie gastrique de l'anémie de Biermer, ont toutoujours trouvé, au contraire, des lésions qui ne se rapprochent en rien de celles du cancer.

Cette atrophie comprend toutes les tuniques, et la paroi a l'épaisseur d'un parchemin. De la muqueuse, il ne reste que l'épithélium de surface, et quelques glandes éparses, bordées par les cellules à mucus, tandis que les cellules productrices d'acides, et peptiques, ont complètement disparu.

Il n'y a pas de sclérose, d'infiltration cellulaire, d'artérite oblitérante, rien qui, pour ces auteurs, fasse penser à une inflammation antérieure, et pas de sclérose, non plus, dans la sous-muqueuse ou la sous-séreuse. La tunique musculaire est atrophiée, mais également sans sclérose.

Dans la zone atrophiée, existent de larges régions avec épithélium métaplasié à type intestinal.

Quoi qu'il en soit de la nature histologique de cette atrophie, les partisans du développement possible d'un cancer sur un terrain de gastrite chronique se sont multipliés ces dernières années. C'est Thiele, qui, dans la littérature récente, a le premier souligné ces rapports du cancer d'après les théories de Konjetzny, sur la naissance du cancer sur un terrain de gastrite inflammatoire. C'est également l'avis de Katsch, Teufl, Velde, Meythaler et Petrich.

Pour la plupart de ces auteurs, au début de l'anémie pernicieuse se manifesterait une achylie, qui, au bout de quelques années serait à l'origine d'une gastrite chronique. Sur ce terrain, pourrait, dans certaines conditions, se développer un cancer. C'est là qu'intervient le rôle du facteur constitutionnel, du terrain héréditaire, sur lequel, avec Bremer, Ellis, Frank, Haring ont récemment insisté. Et, malgré l'opinion de Konjetzty, de nombreux cancérologues, avec Borst et Borrmann, croient que, dans la genèse du cancer, la gastrite chronique joue un bien petit rôle, en face des facteurs héréditaires, et de ceux encore inconnus.

Récemment, H.-T. Deelmans a fort bien étudié ces rapports entre l'anémie pernicieuse et le cancer gastrique. Il a observé souvent dans le tissu cicatriciel atrophique de l'estomac biermérien, des processus de

régénération, qu'il pense pouvoir être considérés comme un processus de défense d'un tissu condamné. Un degré de plus, et ces lésions conduiraient au néoplasme.

En résumé, il apparaît que la gastrite chronique, liée ou non à des états atrophiques de la muqueuse gastrique, accompagne fréquemment l'anémie pernicieuse. D'autre part, la gastrite chronique, avec atrophie muqueuse est considérée comme une cause fréquente de cancer de l'estomac. Pour beaucoup, elle serait donc un véritable chaînon, entre ces deux processus.

Mais ces lésions atrophiques sont nettement différentes des formations polypeuses de l'antre pylorique, qui ont fait l'objet d'une récente étude de P.-E. Weil, P. Brocq, et G. Eudel, et dont, pour ces auteurs, la transformation maligne pourrait expliquer l'apparition d'un cancer de l'estomac chez les biermériens.

Ici, comme le faisait déjà remarquer Askanazy en 1937, il y a, non plus atrophie, mais métaplasie et hyperplasie. C'est donc bien un aspect anatomique très spécial, constituant, ainsi que le déclarent P. Chevallier et Moutier, l'apanage de la maladie de Biermer.

Ces formations polypoïdes, si elles ont été mal étudiées en France, sont bien connues et signalées par H.-H. Berg, Albrecht, W. Tesdrendorf, et, plus récemment par Velde et Haring. Albrecht analysa 1.527

pièces d'anémie pernicieuse et Velde 1.271. Ils trouvèrent, dans 0,13 % et dans 0,71 %, des cas de polypes. Il s'agissait, d'abord, d'hyperplasie polypoïde de la muqueuse sur terrain de gastrite (Konjetzny), qui, secondairement, se transformaient en polypes vrais. Bergmann, Meuleugracht l'ont également observé.

La relative fréquence de ces polypes et la possibilité de leur transformation néoplasique explique la nécessité de leur dépistage systématique, par des examens radiologiques et gastroscopiques, répétés à intervalles réguliers.

Radiologiquement, on observe, soit des ombres arrondies, à contour régulier, homogènes, soit l'aspect en mosaïque, de la polyadénomatose. Mais il faut bien savoir que ces aspects ne sont nullement pathognomiques, pas plus, d'ailleurs, que les images lacunaires. Si elles persistent, par contre, après le traitement, on pourrait, d'après P.E. Weil, affirmer leur nature organique.

A la gastroscopie, le polype tranche, par sa coloration foncée, son aspect arrondi et bien limité, sur la muqueuse lisse, nacrée, blanchâtre ou grisâtre de l'atrophie biermérienne.

Histologiquement, il s'agit de productions adénomateuses ou fibro-adénomateuses, refoulant, mais respectant la sous-muqueuse, atrophiant par contre presque toujours la muqueuse. On note également des images de cellules en mitoses, d'aspect atypique, très nombreuses, et ressemblant beaucoup à du tissu cancéreux.

Que ces polypes jouent un rôle dans la genèse de l'anémie pernicieuse, ou qu'ils ne soient qu'un épiphénomène au cours de son évolution, le problème de leur transformation maligne est loin d'être élucidé. Si Velde en a vu disparaître avec le traitement, Bastecky, Schindler, Haring ont insisté sur la possibilité de leur passage à un cancer gastrique véritable. Ménétrier avait déjà signalé la fréquence avec laquelle la polyadénomatose gastrique que l'on observe au cours de l'anémie de Biermer, tend à dégénérer. Et l'histologie confirme ces données, en montrant des cellules monstrueuse, en mitoses anormales, traduisant la dégénérescence encore localisée de lésions toujours bénignes macroscopiquement (P.-E. Weil, Brocq et Eudel).

Velde est alors partisan de pratiquer l'exérèse de ces néoformations, par gastrectomie large, après traitement anti-anémique préalable.

Au total, il est alors possible de se demander, avec P.-E. Weil, si ces altérations gastriques : atrophie ou formations polypoïdes, au même titre que les lésions inflammatoires chroniques ou cicatricielles, ne jouent pas un rôle dans la production du cancer, ou même, si elles ne constitueraient pas un véritable état précancéreux.

Quelques auteurs ont en effet noté la coexistence, ou la succession, de la plaque nacrée atrophique, et de la plage infiltrée néoplasique. Celle-ci, au gastroscope, se distingue de celle-là, par son épaisseur et son caractère saillant et bombé. A l'examen histolo-

gique, on constate, dans un tissu d'aspect cicatriciel, la présence de petits noyaux d'épithélioma glandulaire, ou de cellules atypiques d'une linite. Nos observations apportent à cette conception un appui important. Ne voyons-nous pas coexister, à l'endoscopie, l'aspect pathognomonique de la gastrite biermérienne, et l'infiltration caractéristique du cancer? Ne constatons-nous pas, sur les coupes, l'association des lésions histologiques de l'atrophie zonaire, et de l'infiltration épithéliomateuse?

Ainsi est-il possible de penser que, dans l'anémie de Biermer, se succéderaient : une phase de gastrite chronique, n'intéressant que certains parenchymes glandulaires, une phase de gastrite atrophique, atteignant les lieux de production du principe de Castle, et enfin, une phase de production épithéliomateuse. Cette phase ultime ne se manifeste que dans les anémies longtemps compensées par l'hépatothérapie. Or, depuis la découverte de Minot et Murphy, quelques années seulement se sont écoulées. Les observations comparables aux nôtres paraissent actuellement se multiplier. Le fait qu'elles ont trait à des malades soumis à une thérapeutique très spéciale amène alors à envisager une nouvelle hypothèse, faisant jouer un rôle cancérigène à cette thérapeutique.

Rappelons l'opinion de Curschmann, qui pense qu'un autre facteur, non gastrogène, non local, pourrait être responsable du développement des cancers au cours de l'anémie pernicieuse. C'est la diminution

notable de la résistance de ces malades. On a en effet observé chez des addisoniens chroniques, des tuberculeux, des lépreux, et au cours d'autres cachexies, des cancers tardifs (peau, glande mammaire), ne se manifestant qu'après une longue maladie et respectant bien les territoires voisins.

Action cancérigène de l'hépatothérapie

Les recherches expérimentales, en cancérologie, ont montré que l'ingestion de foie de veau favorisait l'évolution du cancer chez le rat et la souris.

Cette question des rapports de l'alimentation et du développement du cancer a été très étudiée ces dernières années. Auler, le premier, en a souligné l'importance. Depuis, les travaux expérimentaux se sont multipliés.

François a étudié le cancer du goudron chez la souris. 30 souris, en plus d'une alimentation normale, recevaient 15 grammes par jour de foie cru. Au quatrième mois, 19 souris vivaient encore. Et il constata, chez elles, un développement plus rapide de la tumeur, en comparaison avec des animaux « témoins ». Il existait, en plus, de fréquentes métastases pulmonaires. Par contre, l'addition de viande à la nourriture n'avait aucune influence sur la rapidité de développement du cancer. François conclut à l'existence, dans le foie, d'un « *principe favorisant* » l'accroissement du néoplasme. Mais il ne put l'extraire.

Caylor, Baldes et Mann trouvèrent aussi expérimentalement cette action stimulante du foie frais. Auler reprit ces travaux, avec son élève Kretschmar et arriva à cette conclusion que le cancer expérimental du rat, carcinome aussi bien que sarcome, est favorisé dans son développement par l'ingestion de foie.

Plus récemment, Maisin et Pourbaix reprirent en grand ces expériences et étudièrent l'influence de l'alimentation sur 1.000 souris cancéreuses. Ils ajoutèrent, à une nourriture normale, des organes frais, d'une part, des extraits d'organe, d'autre part. Pour ces auteurs, l'évolution du cancer est accélérée par le foie, le muscle cardiaque, la muqueuse stomacale; retardée, au contraire, par la matière cérébrale, le thymus, la moelle osseuse, la muqueuse de l'intestin grêle. Et cela, qu'il s'agisse d'organes frais ou d'extraits.

De ces données expérimentales, il semble bien ressortir qu'il existe dans le foie une substance favorisant la croissance des néoplasies. Sur ces données, Auler et Caspari sont d'accord pour admettre que « le foie est totalement à interdire dans l'alimentation des cancéreux ».

Des expériences analogues ont été faites sur l'action de la vitaminothérapie dans l'accroissement des néoplasmes. Auler, déjà, après lui Ule, Ezko-Stroganova, Villara sont d'accord pour attribuer à la vitamine A un pouvoir « ralentisseur », à la vitamine B une action « accélératrice » dans le développement des tumeurs cancéreuses.

Matsudaira pense que le passage d'une nourriture pauvre en vitamine B à une nourriture normale a pour conséquence une progression notable de la formation néoplasique. Caspari et Ottensoozer pensent que la vitamine B est à proscrire de l'alimentation des cancéreux, alors que la vitamine A accroît les forces de défense de l'organisme. Que conclure de ces données expérimentales? Faut-il penser que l'administration de foie, à grosses doses, pendant un temps souvent très prolongé, favorise l'apparition du cancer? Peut-être l'administration à doses massives du facteur antianémique, dont la nature chimique n'est pas encore bien connue, n'est-elle pas sans danger. Peut-être s'introduit-il un élément de malignité dans les processus de régénération de l'atrophie muqueuse, au cours d'une anémie pernicieuse traitée, qui conduit au cancer en un temps variable. Enfin, il est possible que le mauvais titrage physiologique et l'application incertaine du traitement ne soient pas étrangers à ce développement.

Certains, avec Auler, pensent que les extraits de foie employés en thérapeutique ne contiennent pas ce principe cancérigène. D'autres sont d'un avis contraire. Il est difficile, à l'heure actuelle, de conclure.

Quoi qu'il en soit, Moutier trouve au contraire que l'hépatothérapie guérit, non seulement les lésions de la muqueuse gastrique, mais empêche également le développement du cancer.

On n'a pas encore pu prouver que le foie, ou la vitamine B, s'ils ont manifestement une action favori-

sante dans le développement du cancer, puissent être, à eux seuls, à l'origine du néoplasme.

Et, quelqu'importantes que soient ces considérations expérimentales, il faut conserver aux traitements par le foie et la vitamine toute leur confiance, car ils ont été trop couronnés de succès dans ces dernières années.

CONCLUSIONS

Parmi les nombreux problèmes soulevés par l'entité clinique et hématologique, actuellement bien définie, sous le nom d'anémie de Biermer, l'un des moins traités, mais non l'un des moins curieux, est celui de l'apparition d'un cancer gastrique.

I. - La fréquence de ce cancer gastrique chez les anémiques pernicieux semble en augmentation. Aux cinquante cas environ publiés à l'étranger en ces dix dernières années, et à la seule observation publiée en France, s'ajoutent maintenant les deux observations citées dans notre thèse, toutes deux recueillies dans le même service hospitalier : celui du professeur Noël Fiessinger.

A n'en pas douter, le développement de ces néoplasies au cours de l'anémie pernicieuse s'explique par la prolongation de l'existence des malades, grâce à l'hépatothérapie.

II. - L'allure clinique des deux affections présente quelques caractères bien particuliers. C'est l'antériorité de l'anémie, la durée, parfois très prolongée, de

la phase précancéreuse, la longue latence enfin du cancer. Celui-ci apparaîtra surtout au cours d'anémies sévères, avec gros troubles gastro-intestinaux : amaigrissement important, diarrhée habituelle, glossite de Hunter fréquente.

III. - En raison de l'analogie clinique des deux maladies, le diagnostic en est cependant difficile, et doit nécessairement faire appel à des examens paracliniques : radiographie et gastroscopie. La surveillance de ces malades ne doit donc pas être seulement hématologique et gastrologique, mais doit mettre en œuvre des examens systématiquement répétés de l'estomac, et cela, même s'il existe un bon état général, et une formule sanguine maintenue satisfaisante.

IV. - L'idéal, en effet, est de pouvoir, grâce à un diagnostic précoce, pratiquer une intervention curatrice, en ayant recours, au besoin, à de petites transfusions sanguines.

V. - L'apparition de ce cancer, de par sa fréquence et sa localisation, ne peut être retenue comme une coïncidence mais amène à la considérer sous l'angle de la pathogénie.

a) Il ne semble pas que parmi les facteurs essentiels de l'anémie de Biermer, l'achylie puisse être en cause.

b) Il n'existe pas de rapports précis entre la diminution du principe de Castle et la genèse d'une tumeur maligne.

c) Mais, sans qu'on puisse être très affirmatif, c'est à la gastrite qu'il paraît logique d'attribuer le rôle essentiel.

Qu'il s'agisse de la gastrite atrophique diffuse, ou en aires, si spéciale à la maladie de Biermer, ou d'une gastrite proliférante, voire même polypeuse, ce sont toujours là lésions locales, sur lesquelles le cancer se développe avec élection.

d) L'hypothèse de l'action cancérigène des extraits de foie ayant été récemment soulevée, il est encore possible de se demander si l'hépatothérapie, obligatoirement à doses massives et prolongées, ne favoriserait pas le développement du cancer gastrique.

Le rassemblement des faits rapportés, s'il ne permet pas de conclusions pathogéniques précises, doit, en raison de la fréquence avec laquelle ils sont actuellement observés, amener le clinicien à surveiller l'estomac de ces malades, au même titre qu'il se préoccupe du maintien de leur formule sanguine.

Vu : *Le Doyen,*
A. Baudouin.

Vu : *Le Président de Thèse,*
Fiessinger.

Vu et permis d'imprimer :
Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris,
Maurain.

BIBLIOGRAPHIE

ALBRECHT (H.-V.). — Das Ulcus problem im Lichte moderner Rontgenforschung Leipzig, Georg Thieme 1930.

ASCHNER (B.) et BAUER (J.). — Konstitution und Vererbung bei Ulcus pepticum ventriculi und duodeni. (Beitrag zur Methodik der Vererbungsforschung bein Meuschen). (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 1922, XXXV, 376.)

ASKANAZY (M.). — L'anatomie pathologique des anémies. III' conférence de la Soc. de Path. géogr., Stockholm, 5, 7 août 1937.

— Die pathologische Anatomie der Anamien im Litchte der Geographischen Pathologic. (*Folia Haematol*, 58 : 289, 319, 1937.)

AUBERTIN (C.). — Atrophie gastrique dans les anémies. (*Concours Méd.*, 20 mars 1938, n° 12, t. LX, p. 796.)

AULER (H.). — Beitrag zum Gewachsproblem. (*Jahresk f. ârztl. Fortbild.* 27 : 13-20 July 1935.)

BASTECKY (I.) and VARADI (S.). — Pseudo-Tumer of Stomach in pernicious anaemia. (*Casop. lek. Ask.* 74 : 119-122, Feb. 1, 35 et *Le Sang*, 9 : 41-56, 1935.)

BAUER (I.). — Konstitutionnelle disposition innerer in Kraukheiten, Berlin, 1924. Julius Springer.

BENCE (G.). — Die Begichungen der experimentellen agastrischen Anätomie zur Perniciosa. (*Ztschr. f. Klin.. Med.*, 130 : 275-298, 1936.)

— Experimental anaemia after extirpation of stomach. (*Orvosi hetil*, 79 : 1.162-1.164, nov. 2' 1935.)

BERG (H.-H.). — Röntgenuntersuchungen am Innenrelief des Verdanungs-Kanals. Leipzig, 1930 : Georg Thieme.

BERGMANN (G). — Ulcus Pepticum, Magencarcinom, seltene Magen-Duodenal Kraukheiten, Bd 3, Teil 1, Julius Springer, 1926.

BOCK (H.-E.). — Uber das Vorkommen makrozytärer Anämien bei Magenkarzinomen. (*Med. Klin.*, 30 : 263-266, Feb. 23, 934.)

BOROVANSKA-FELKLOVA. — Un cas de tableau familial d'anémie pernicieuse. (*Casop. lek. Ces al* 67 : 24, 866, 1928, et *Folia Haematologica*, 1930, XL, 178.)

BOULIN, MOUTIER (F.) et LEHMANN. — Atrophie gastrique et anémie maligne intermédiaire. Etude anatomo-pathologique. (*Arch. Mal. App. Diag.*, n° 9, t.26, pp. 1.001-1.008, 1936.)

BRANDES (T.). — Ueber die Beziehungen der Perniziösen Anämie zum Magencarcinom. (*Med. Klin. Berl.*, 1921, XVII, 189-192.)

BRODIN (P.), MADIER (I.) et TEDESCO (Mme). — Anémie grave par tumeur maligne de l'estomac. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 22 mars 1935, p. 504.)

BROWN (M.-R.). — Pathology of Gastro-Intestinal Tract in Pernicious Anaemia, and subacute combined degeneration of spinal cord; studie of 151 autopsies. (*Nw-England I. Med.* 210 : 473-477, March 1934.)

BRULÉ (M.), HILLEMAND (P.) et LOUYSIAS (P.). — Résultats éloignés des gastrectomies pour ulcères gastro-duodénaux. (*Bull. et Mém. de la Soc.. Méd. Hôp. Paris*, 12-1-1940, n°s 1, 2, 3; p. 13.)

CAIN (A.). — Remarques sur l'interprétation des images radiologiques en pathologie digestive. (*Prat. Méd. franç.*, n° 7, oct.-nov. 1937.)

CAIN (A.), CATTAN (R.) et CLAISSE (R.). — Anémie grave et hernie diaphragmatique de l'estomac chez l'adulte. (*Bull. et*

Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris, 7 juillet 1939, n° 24, p. 1.130.)

CARNOT (P.) et RAMBERT (P.). — La recherche du facteur antipernicieux dans le suc gastrique. (*Ann. Méd. Chir.,* t. II, n° 7, juillet-août 1937, p. 163.)

CASTLE (W.-B.). — Observations on etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anaemia. (*Am. I. M. Sc.,* 178: 748-764, déc. 1929.)

CASTLE (W.-B.) and TOWNSEND (W.-C.). — Observations on etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anaemia. (*Am. I. M. Sc.,* 178 : 764-777, déc. 1929.)

CASTLE (W.-B.), HEATH (C.-W.), STRAUSS (M.-B.) and HEINLE (R.-W.). — Observations sur les relations étiologiques entre l'achylie gastrique et l'anémie pernicieuse. (*Am. I. M. Sc.,* nov. 1937, t. 194, n° 5.)

CHEVALLIER (P.), MOUTIER (F.) et SEVAUX (A.). — Les gastrites atrophiques en aires. (*Arch. Mal. Dig.,* t. 25, n° 2, pp. 193-198, 1935.)

CHEVALLIER (P.) et MOUTIER (F.). — Gastrites atrophiques diffuses. (*Arch. Mal. App. Dig.,* t. 25, n° 2, pp. 198-203, 1935,)

— Aspect gastroscopique de la réparation des gastrites atrophiques dans les anémies et les métanémies. (*Arch. Mal. App. Dig.,* t. 27, n° 4, pp. 437-442, avril 1937.)

— Gastrites dans les maladies du sang. (*Le Sang,* n° 9, t. XI, 1937, p. 935.)

CHEVALLIER (R.). — Anémie de Biermer, simulant le cancer gastrique; à forme anémique. Diagnostic par la constatation au gastroscope, d'une gastrite aatrophique diffuse. (*Lyon Méd.,* n° 5, p. 131.)

— Intérêt de la gastroscopie dans les anémies graves. (*Lyon Méd.,* 1936, n° 29, pp. 61-68.)

— La forme anémique du cancer de l'estomac. (*J. Méd. Franç.*, n° 12, déc. 1937.)

— Gastroscopie des anémies. (*Le Sang*, 1937.)

CONNER (H.-M.). — Hereditary aspect of a chlorhydria in pernicious anaemia; study of gastric acidity in 154 relatives of 109 patients having pernicious anaemia. (*J.A.M.A.*, 94: 606-612, March 1, 1930.)

CONNER (H.-M.) and BIRKLAND (I.-W.). — The coexistence of pernicious anaemia and lesions of the gastro-intestinal traet. Carcinoma of Stomach. Consideration of Twenty cases. Eleven Reported. (*Arch. Int. Med.*, 7 : pp. 89-104, july 1933.)

COTTI (L.). — Relations to gastric carcinoma and pernicious anaemia. (*Folia Haematologica*, 19 : 938-982, 1938.)

COZZUTI (G.). — Comportement radiologique de l'estomac dans l'anémie pernicieuse. (*Le Sang*, 1939, p. 181.)

CURSCHMANN (H.). — *Sitrg. d. Nordwest dstch. Gesf. inn. Med.*, 1937.

DEBRÉ (R.), MARIE (I.), LAMY (M.) et LEDOUX-LEBARD (G.). — Un cas d'anémie pernicieuse observée chez un enfant de 6 ans. (*Bull. et Mém. S.M.H.P.*, 27 oct. 1939, n° 26, p. 1.286.)

DUVAL (P.), ROUX (I.-Ch.), BÉCLÈRE (H.) et MOUTIER (F.). — Les plis de la muqueuse gastrique. Etude comparative de leur expression radiologique, des aspects macroscopiques et des lésions histologiqus. (*Arch. Mal. App. Dig.*, t. 22, pp. 1-20, 1932.)

EWALD. — Le sang et les hémorragies dans les affections du tube digestif. (*Berl. Klin. Wochensch.*, fév. et mars 1903.)

FASIANI et CHIATINELLO (A.). — Syndrome anémique chez les opérés de l'estomac. (*Presse Méd.*, t. XLII, n° 103, 21 déc. 1934.)

FELDMANN (M.). — Nouvelles études radiologiques sur le cancer de l'estomac. (*A. I. of Roentg.*, oct. 1933, n° 4, p. 480, et *Arch. Mal. App. Dig.*, t. 24, p. 1.105, 1934.)

FIESSINGER (N.) et CASTERAN (R.). — Le traitement par ingestion de foie de veau dans l'anémie splénique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris,* 29 juillet 1927, t. LI, n° 27.)

FLEYS (I.-B.). — Contribution à l'étude du cancer de l'estomac à forme anémique. (*Thèse Paris,* 1935.)

FONTES (G.), KUNLIN (I.) et THIVOLLE (L.). — Clinique des anémies. (*IIIe Conf. de la Soc. de Path. Géogr.,* Stockholm, 5-7 août 1937.)

GOLDHAMER. — Anémie macrocytique dans le cancer de l'estomac, apparemment due au manque de facteur intrinsèque. (*A. J. M. Sc.,* janvier 1938, t. 195, n° 1, p. 17, et *Arch. Mal. App. Dig.,* t 28, 1938, p. 897.)

CORSE. — Essai sur les modifications sanguines au cours des syndromes gastriques. (*Thèse Paris,* 1935.)

GRAM (F.-C.). — Anémie pernicieuse dans une famille à cas nombreux. (*Le Sang,* n° 3, 1932, p. 303.)

GREENSPON (E.-A.). — Nature of antipernicious anaemia principle in stomach; method to improve stomach preparations. (*J.A.M.A.,* 106 : 266-271, jan. 25, 1936.)

GRILL (H.). — Un cas d'anémie pernicieuse et de cancer de l'estomac. (*Folia Haematologica,* Band 54, Heft 4, mars 1936, p. 410 et *Le Sang,* t. XII, 1938, p. 60.)

GRIVA (L.) et VIGLIANI (E.-C.). — Anaemia case with apparence coexistence of gastric cancer. (*Minerva. Medica* 1 : 7 avril 1938, pp. 391-396.)

GUILLAUME (A.-C.). — Etude physiopathologique sur le rôle hématopoiétique de l'estomac. (*Arch. Mal. App. Dig.,* t. 27, 1937, n° 4, p. 375.)

GUTMANN (R.-A.). — Le diagnostic radiologique précoce du cancer de l'estomac. (*IIIe Congrès Int. de Gastro-Entérologie, Paris,* sept. 1937, pp. 59-191.) [Edité à Bruxelles.]

GUTMANN (R.-A.), BERTRAND (Ivan) et PERISTIANY (Th.). — Le cancer de l'estomac au début. (Doin, édit.)

GUTZEIT. — Schwere Anâmien nach totalem Magensektionem. (*Klin. Woch.*, 1932, n° 9, p. 376.)

HARING. — Rôntgenbefunde am Magen bei perniciôze Anâmie. (*Mediz. Klin. Wien*, 1932, n° 32, pp. 1.094-1.097.)

HARING. — Anémie pernicieuse et carcinome de l'estomac, stade de la gastrite chronique. (*Klin. Woch.*, 5 nov. 1938, p. 1.586.)

HARVIER (P.), LE MELLETIER (I.) et CLAISSE (R.). — Maladie de Biermer avec image pseudo-néoplasique de l'estomac. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 janvier 1941.)

HAYEM. — Lésions de l'estomac dans l'anémie pernicieuse progressive. (*S. Méd. Hôp.*, 26 mars 1896.)

— Forme anémique du cancer de l'estomac. (*Presse Méd.*, 1898. *Arch. gén. de Méd.*, sept. 1904.)

— Leçons sur les maladies du sang, 1900. Masson, édit.

HELD (I.-W.) and GOLDBLOOM (A.-A.). — A case of gastric cancer in Addison Biermer's anaemia. (*J.A.M.A.*, 108 : n° 40, 1.398, **24 août 1937.)**

HENNING. — Die Entzündung des Magens. Leipzig 1934. I. Barth, édit.

HILLEMAND (P.). — Le diagnostic précoce des cancers digestifs. (*Monde Méd.*, 15 déc. 1937, pp. 1.009-1.014.)

HURST (A.-F.). — Die Einheit der Magenkrankheiten. (*Arch. f. Verdgskrkh* 55 : 13-23, janv. 1934.)

HYNCK (K.) et VARADI (S.). — Diagnostic différentiel entre l'anémie du cancer gastrique et la chloranémie. (*Bratish lekar-listy*. 14 : pp. 163-165, mai 1935.)

JAGIC (N.) und KLIMA (R.). — Klinik und Therapie der Blutkranlheiten Berlin, u. Wien : Urban et Schwarzenberg, 1934.

JEDLICKÁ (U.). — Monographie 1928.

JENNER (A.). — Relation to gastic carcinoma and pernicious anaemia. (*Acta. Med. Scand.*, 102 : n° 6, pp. 529, 591, 19 déc. 1939.)

— Perniziôse Anâmie und Magenkarcinom. (*Acta Breva Neerland* 9 : 123-124, 1939.)

JEQUIER (Ed.). — *Revue Méd. Suisse-Romande,* 1925.

JONES (C.-M.), BENEDICT (E.-B.) and HAMPTON (A.-O.). — Les variations de la muqueuse gastrique dans l'anémie pernicieuse; observations gastriques, chirurgicales et radiologiques. (*Am. J. of Méd. Sc.,*. nov. 1935, t. LXC, n° 5. pp. 596-610.)

KALK (H) — Diskusionbem. (*Deut. Med. Wochenschr.,* 10 : 1939, p. 397.)

KLEEMANN (A.). — Ueber pylorus hypertrophie bei perniziôser Anâmie. Deut. (*Arch. f. Klin. Med.,* Leipzig 1919, pp. 271-279.)

KINNICUT. — Atrophie du tube digestif. Les relations avec l'anémie pernicieuse. (*Am. J. of Med. Sc.,* oct. 1887.)

KOCH (H.). — Rapports entre l'anémie pernicieuse et le cancer gastrique, développés sur l'achylie gastrique. (*Deut. Med. Wochenschr.,* 65, aug. 1939, n° 31, pp. 1.232-1.237.)

KONJETZNY (G.-E.). — Ueber die Bezinchungen der chronischen gastritis mit ihren Folgeer scheinungen und des chronischen magen ulcus zur entwicklung der magen krebses. (*Beitr. z. Klin. Chir.,* Tübing 1913, XXXV, 455-519.)

— Die entzündungen des magens. Henke Lubarsdi. Handbuch der spezellen pathologischen anatomie und histologie. Bd 4, Teil II, 5.768, 1928, pp. 918-919.

— Del diagnostico precoz del carcinoma del estomago. (*Rev. Med. german-ibero.* Am. 10 : 124-200, may-june 1937.)

— Kongre Brbl., inn Med., 1937.

KORINEK (O.). — Relation between Anaemia, gastric polyposis and Carcinoma of stomac. (*Casop-lek-cesk,* 78 : 15 sept. 1939.)

LABBÉ (M.) et BALMUS. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac. (*Le Sang,* t. IX, 1935, I, n° 2, p. 113.)

LEDUC (I.). — Contribution à l'étude des tumeurs bénignes de l'estomac. (*Thèse Paris,* 1934.)

LEHMANN (Rob.). — Les atrophies gastriques dans les anémies idiopathiques et les métanémies. (*Thèse Paris,* 1936; Le François, édit.)

LEROUX (R.) et VERMES (E.). — Les anémies agastriques. (*Le Sang*, 13 : 241-267, 1939.)

LION (G.). — Les faux cancers de l'estomac. (*Arch. Mal. App. Dig.*, t. 10, 1919, pp. 65-103.)

LOEPER, FAROY et DEBRAY. — L'anémie du cancer de l'estomac. (*Progrès Méd.*, 25 mai 1921.)

LOEPER, MICHAUX (L.) et DE SÈZE (St.). — Anémies cancéreuses. (*Soc. Méd. Hôp.*, 10 fév. 1930.)

LOHMANN (G.-W.). — Sur le diagnostic des affections gastriques prépyloriques à l'examen radiologique. (*Fortschz. à d. Geb. d. Roentgenstz.*, oct. 1936, f. 4, p. 327, et *Arch. Mal. App. Dig.*, t. 27, 137, p. 338.)

LUHR (K.) und GULZOW (M.). — Constatation des gastrites dans l'anémie pernicieuse. (*Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 15 juillet 1938, p. 327.)

MACHT (D.-S.). — Differential diagnostic between pernicious anaemia and Carcinoma of stomach. (*Med. Rec.*, 140 : nov. 7, 1934, pp. 480-481.)

MAGNUS (H.-A.) and UNGLEY (C.-C.). — Gastric Lesion in pernicious anaemia. (*Lancet*, 1 : 420-421, feb. 1938.)

MAISIN (I.) et POURBAIX (Y.). — Influence de l'administration d'organes sur l'évolution du cancer chimique expérimental. (*Rev. Belge Sc. Med.*, 8 : 1-45, janv. 1936.)

MALLARMÉ (I.). — Le myélogramme dans les anémies. (*Le Sang*, t. XI, 1937, p, 807.)

MANIZADE. — Sur la question de l'anémie après la résection de l'estomac. (*Wien. Kli. Woch.*, 22 oct. 1937, t. 50, n° 42, et *Arch. Mal. App. Dig.*, t. 28, 138, p. 896.)

MARCORELLES. — Anémie et cancer de l'estomac. (*Thèse Paris*, 1910.)

MATHÉ (H.). — Les pseudo cancers gastriques dans la maladie de Biermer. (*Thèse Paris*, 1939 ; Vigot, édit.)

MELOCCHI (W.). — Anemia perniciosa con reperto di carcinoma gastrico. (*Riforma Med.*, 49 : 476-478, april 1933.)

MENETRIER et AUBERTIN. — Sur un cas de cancer de l'estomac à forme anémique. (*Arch. Gén. de Méd.*, juin 1902, p. 658.)

MEULENGRACHT (E.) — The glands of stomach in relation to pernicious anaemia, with special reference to the glands of pyloric region. (*Proceedings of the Royal Coll. of Med.*, t. XXVIII, n° 7, may 1935.)

MERKLEN (P.), ISRAEL (L.), FROEHLICH (F.) et JACOB (A.). — Le sang chez les gastrectomisés. (*Nutrition*, n° 4, 1936, p. 337.)

MERKLEN (P.), ISRAEL (L.) et FROEHLICH (F.). — Le sang chez les anciens gastrectomisés. (*Grene Med.*, n° 53, 1er juillet 1936, p. 1.065.)

MENLENGRACHT (E.). — Théorie des perniziôsen Anâmie und ïhze Behanlung. (*Die Mediz. Welt.*, 12 : 1938.)

— Histological investigations on the pylorus gland organ in pernicious anaemia. (*Nord. Med.* (Hospitalsid.), 1 : 11-19, janvier 7, 1939, also *Am. I. of. M. Sc.*, 197 : 201-214, feb. 1939.)

MENLENGRACHT (E.) et SOEBORG OHLSEN. — The topographical distribution of the glands of the cardia, fundus and pylorus in the stomacal of the fig. (*Acta. Med. Scandinavica*, 82 : III-IV, 384, 1934.)

MEYTHALER (F.) et PETRICH (H.). — Perniziôse Anâmie und Magencarcinom. (*Klin. Wochen.*, 17 : 196-199, feb. 1938.)

MICHELI (F.). — Achyia gastrica e anemie. (*Arch. Ital. app. dig.*, 3 : 528-550, april 1935.)

MILLER (T.-G.). — Relation of Gastritis to Anaemia. (*Internat. Clin.*, 1 : 173-178, march 1940.)

MINOT (G.-R.). — Hypothèses pathogéniques de certains cas d'anémie pernicieuse. (*A. J. of Dig. Dis.*, nov. 1936, p. 643.)

MOCHOVITZ. — Relation between Actlorydria and Pernicious anaemia. (*Arch. of. Int. Med.*. août 1931, XLVIII, n° 2, p. 171.)

MONASTERIO (G.). — La sindrome anemica der carcinoma gastrico e sua patogenesi. (*Haematologica,* 20 : 443-503, 1939.)

— Sulle anemie agastriche. (*Arch. di pat. e clin. med.,* 19 : 409-472, june 1939.)

MOGENSEN (E.). — Anaemia associated with cancer of stomach. (*Hospitalsid.,* 79 : 85-99, janv. 28, 1936.)

MONDOR (H.), BLOCH (I.-Ch.) et PORCHER (P.). — Deux erreurs d'interprétation d'images lacunaires de l'antre. (*Arch. Mal. App. Dig.,* 28 : n° 2, 1938, pp. 174-179.)

MORAWITZ (P.). — Agastrische Anâmien und ihre Beziechungen zur Anaemia perniciosa. (*Arch. f. Verdanungskr.,* 47 : 305-318, june 1930.)

MORGLUSEN. — L'anémie du cancer gastrique. (*Folia Haematologica,* Band 56, Helf 2-3, pp. 206-220, 1936.)

MOUTIER (F.). — Les gastrites sous le contrôle de la gastocopie. (*Presse Méd.,* 18 nov. 1933.)

— Traité de gastroscopie et de pathologie endoscopique de l'estomac. (Masson, 1935.)

— La gastroscopie dans le diagnostic précoce du cancer de l'estomac. (*IVe Congrès de Gastro-Entérol.,* Paris, sept. 1937, pp. 193-226.) [Edité à Bruxelles.]

MURPHY (W.-P.). — Personnal communication to the authors. (*An. Int. Med.,* april 22, 1936.)

NAEGELI (O.). — Blut kraukheiten und blut diagnostik, 5 aufl. Berlin, Julius Springer, 1931.

— Clinique des anémies. (*IIIe Conf. de la Soc. de path. géogr.,* Stockholm, 5-7 août 1937.)

PAPE (R.). — Zur frage der magenschleim hautotrophie im Röntgenbild bei permiziöser Anâmie. (*Fortschr.. a. d. Geb. d. Röngtgenstrahlen,* 50 : 327-336, oct. 1934. *Arch. Mal. App. Dig.,* 25, 1935, p. 539. *Le Sang,* 1936, n° 1, p. 474.)

— Morphologische und funktionelle Röntgenbefunde am Magen. Darmtralet bei perniziöser Anâmie. (*Wien. Arch. f. inn Med.,* 26 : 161, 431-457 1935.)

PARMENTIER et CHABROL. — Anémie grave et métastases cancéreuses dans la moëlle des os. (*Méd. des Hôp.*, 30 juillet 1909.)

PORCHER (P.). — A propos des images lacunaires inorganiques de l'antre. (*Arch. Mal. App. Dig.*, t. 28, 1938, n° 5, pp. 511-515.)

RAMBACH (H.). — Uber die Entwicklung von Magenkrebs bei perniziösen Anämie. (*Monatschr. f. Krebsbekämpf*, 4 : 201-203, july 1936.)

RAMBERT (P.-A.). — Le principe anti-pernicieux de l'estomac. Sa recherche dans le suc gastrique par le test du rat blanc. (*Thèse Paris*, 1937. Legrand, édit.)

RAMOND (L.). — Syndromes neuro-anémiques in « Conférences de Clin. méd. », 13e série. (Vigot, édit., Paris, 1938.)

— Sur un anémique vomisseur. (*Presse Méd.*, 24 juin 1939.)

RAVINA (A.). — Le rôle inhibiteur de la pepsine sur le pouvoir antianémique de la muqueuse gastrique. (*Presse Méd.*, 25 mars 1936.)

RIETTI (F.). — Anémia perniciosa e carcinoma gastrico. (*Minerva Med.*, 1 : 557-559, may 27 1937.)

SALTZMAN (F.). — Perniziöse Anämie und Karzinom. (*Acta Med. Scandin.*, 75 : 198-204, 1931.)

SANNIE (C.), TRUHAUT (R.) et GUÉRIN (M.). — Action cancérigène de la fraction insaponifiable de foies humains. (*Presse Méd.*, 28 oct. 1940.)

SAVIGNAC (R.). — A propos d'un cas de fausse tumeur gastrique. (*Arch. Mal. App. Dig.*, t. 22, 1932, 771.)

— Fausse image radiologique de cancer gastrique. (*Arch. Mal. App. Dig.*, t. 27 : n° 3, 1937, pp. 233-247.)

SCHEIDEL (H.). — Uber das Vorkommen, die Aetiologie, die Symptomatologie, und der Verlauf der permizissen Anamie. (*München. Med. Wochen.*, 80 : 302-305, feb. 24 1933.)

SCHNEIDER (Mlle R.). — L'estomac dans la maladie de Biermer. (*Thèse Paris*, 1938.)

SCHULTEN (H.). — Uber die essentielle hypochrome Anämie (Achylische Chloranämie), und ihse Beziehungen zur perniziösen Anämie München und Wchusch., 79 : 665-667, april 22 1932.)

SCHWARTZ (G.). — Uber die Anatomischen Brundlagender spastichen, Scheingeschuiste im Autrum und Präantrum des Mageus. (*Klin. Wochenschr.*, n° 13, 26 mars 1932.)

SCHAUMANN (O.) u. SALTZMANN (F.). — Die perniziöse Anämie. Handbuch der Krauleheiten des Blutes und der blut bildenden Organe. Bd. 2,3.100, Berlin, Julius Springer, 1925.

SILVERMANN (S.). — Pernicious Anaemia followed by carcinoma of Stomach. (*Lancet*, 2 : 71-74, july 1936, et *Presse Méd.*, n° 97, 2 déc. 1936.)

SIMPSON (R.-R.). — Anaemia with dysphagia : precancerous conditions. (*Proc. Roy. Soc. Med.*, 32 : 1.447-1.452, sept. 1939, also *J. Laryng and Otol.*, 54 : 738-740, déc. 1939.)

SIMPSON (R.-R.) et PLUMMER. — Cancer de l'estomac et anémie d'Addison. (*Guy's Hospital Report*, oct. 1931, et *Arch. Mal. App. Dig.*, t. 22, 1932, 699.)

SINGER (K.). — Achylie und Anâmie. Zur Kennetnisihser Beziechungen. (*Klin. Wochen.*, 11 : 1.459-1.462, aug. 27, 1932.)

SMIGIELSKI (I.). — Pernicious Anaemia and cancer of stomach. (*Medycyna*, pp. 376-379, may 21, 1938.)

SONNENFELD (A.). — Perniziöse Anämie und Karzinom. (*Deut. Med. Woch.*, 1924, p. 1.794.)

STRANDELL (Birger). — Perniziöse Anämie. (*Acta Med. Scandinavica*, 1931, supplt. 40, pp. 89-97.)

STRANDELL (B.) et JANSSON (T.). — Pernicious anaemia and cancer. (*Nord. Med. Tidskr.*, 14 : 1.316-1.319, aug. 7, 1937.)

STRAUSS. — Rapports entre l'anémie pernicieuse et le tube digestif. (*Berlin. Klin. Woch.*, 1902.)

TERZANI (A.). — Carcinoma gastrico manifestation in remissione completa de una anemia di Biermer. (*Minerva Med.*, 2 : 360-363, oct. 20, 1939.)

TEUFL (R.). — Perniziôse Anâmie und Magenkarzinom. (*Arch. f. Verdauungskr.*, 61 : 166-180, april 1937.)

TEULADE. — Contribution à l'étude du cancer de l'estomac à forme anémique. (*Thèse Strasbourg*, 1939.)

THIELE (W.). — Perniziôse Anâmie und Magencarcinom, Stadien der Chronischen Gastritis. (*Klin. Wochen.*, 17 : 1.253-1.257, sept. 3, 1938, reply to Haring 17 : 1.587, nov. 5, 1938.)

TIXIER (L.). — Le diagnostic et le traitement des anémies. (*Bull. Méd.*, Paris, 1922, XXXVI, 98-104.)

TROUPYANSKIYI M.-S.). — Relationhip between pernicious anaemia and gastric cancer. (*Klin. Med.*, 16 : 1.504-1.507, 1938.)

VARTIAINEN (I.). — Gastric cancer and anemia in same patient. (*Acta Med. Scand.*, 1937.)

VASSELLE (P.). — A propos de cas de cancers gastriques, difficulté du radiodiagnostic des lésions de l'antre pylorique. (*Arch. Mal. App. Dig.*, t. 28, 1938, n° 2, pp. 166-174.)

VELDE (G.). — Die Beziechungen Zwischen perniziösen Anâmie, Hagen polypen und Magencarcinom. (*Zeitschrift. f. Klin. Med.*, 134, juin 25, 1938, 653-670.)

WASHBURN (R.-N.) and ROZENDAAL (H.-M.). — Gastric lesions associated with pernicious anaemia. (*Ann. Int. Med.*, 11 : 2.172-2.180, june 1938.)

WEIL (P.-E.) et BENZAQUEN. — Un cas de pseudo--tumeur de l'estomac au cours d'une anémie pernicieuse. (*Arch. Mal. App. Dig.*, t. 25 : 1935, n° 9, pp. 897-906.)

WEIL (P.-E.) et BERNARD (J.). — Le cancer de l'estomac chez les Biermériens guéris. (*Presse Méd.*, 19 janvier 1935, n° 6, pp. 97-98.)

WEIL (P.-E.) et MÉNÉTRIER. — Complications intestinales spasmodiques au cours de l'anémie pernicieuse (faux rétrécissement, subocclusion). (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 29 janvier 1937.)

WEIL (P.-E.), BROCQ (P.) et EUDEL (F.). — A propos des polypes de la muqueuse gastrique dans la maladie de Biermer. Un cas de gastrectomie suivie de guérison. (*Ac. de Chir.*, séance du 3 avril 1940.)

WEISS (R.-F.). — Praklische Anwendung der Leber und der Leberprâporate bei perniziöser Anämie. (*Fortschr. d. Therap.*, 8 : 129-134, march 10, 1932.)

WESTRA (I.-I.). — Pernicious Anaemia with gastric cancer. (*Klin. Genooteshad.* Rotterdam, 22 juin 1934.)

WILKINSON (S.-F.). — Uber die Behaudlung der perniziösen Anâmie mit Schweine magen. (*Klin. Wichen.*, 10 : 791-795, april 25, 1931.)

— Gastric Secretion in pernicious anaemia. (*Quart J. Med.* : 361-386, july 1932.)

— Pernicious anaemia and malognant disease. (*Acta Med. Scand.*, LXXX, fasc. I, II, 1933, pp. 466, 479.)

WILKINSON (S.-F.) and BROCKDANK (W.). — Importance of familial achlorydria in aetiology of pernicious anaemia. *Quart. J. Med.*, 24 : 219-238, janv. 1931.)

WILKINSON (S.-F.) and OLIVER (T.-H.). — Some clinical conditions associated with achlorydria. (*Lancet*, 1 : 66-71, jan. 10, 1939.)

WILKINSON (S.-F.) and KLEIN (L.). — Active principle in hog's affective in pernicious anaemia. (*Lancet*, 1 : 719-721, april 2, 1932.)

ZADEK (I.). — Darmulcera und Strikturen bei perniziösen Anâmie. (*München. Med. Wochen.*, 1926, XXIII, 2.165.)

— Atypische perniziösen Anâmien. (*Med. Klin. Berl.*, 1926, XXII, 1.674-1.677.)

ZANCAN (B.). — Sui rapporti tra anemia perniciosa e carcinoma gastrico. (*Minerva Med.*, 2 : 645-650, déc. 16, 1937.)

ZDANSKY (E.). — Rôntgenbefunde bei Achylia Gastrica. (*Fortschr. a. d. Geb. d. Rôntgenstrahlen*, 56 : 635644, nov. 1937.)

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE ARNETTE